

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Psokadron 25 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη σύριγγα  
Psokadron 50 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη σύριγγα  
Psokadron 75 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη σύριγγα  
Psokadron 100 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη σύριγγα  
Psokadron 150 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη σύριγγα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### 25 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 39 mg παλμιτικής παλιπεριδόνης που ισοδυναμεί με 25 mg παλιπεριδόνης.

### 50 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 78 mg παλμιτικής παλιπεριδόνης που ισοδυναμεί με 50 mg παλιπεριδόνης.

### 75 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 117 mg παλμιτικής παλιπεριδόνης που ισοδυναμεί με 75 mg παλιπεριδόνης.

### 100 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 156 mg παλμιτικής παλιπεριδόνης που ισοδυναμεί με 100 mg παλιπεριδόνης.

### 150 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 234 mg παλμιτικής παλιπεριδόνης που ισοδυναμεί με 150 mg παλιπεριδόνης.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη σύριγγα.

Το εναιώρημα είναι λευκό έως υπόλευκο. Το εναιώρημα έχει ουδέτερο pH (περίπου 7,0).

Η οσμωτικότητα του εναιωρήματος είναι 220-320 mOsm/Kg.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Psokadron ενδείκνυται για θεραπεία συντήρησης της σχιζοφρένειας σε ενήλικες ασθενείς που έχουν σταθεροποιηθεί με παλιπεριδόνη ή ρισπεριδόνη.

Σε επιλεγμένους ενήλικες ασθενείς με σχιζοφρένεια και προηγούμενη ανταπόκριση σε από του στόματος παλιπεριδόνη ή ρισπεριδόνη, το Psokadron μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προηγούμενη σταθεροποίηση με από του στόματος θεραπεία εάν τα ψυχωσικά συμπτώματα είναι ήπια έως μέτρια και χρειάζεται ενέσιμη θεραπεία με δράση μακράς διάρκειας.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη εναρκτήρια δόση του Psokadron είναι 150 mg την ημέρα 1 της θεραπείας και 100 mg

μία εβδομάδα αργότερα (ημέρα 8), χορηγούμενες και οι 2 δόσεις στο δελτοειδή μυ ώστε να επιτευχθούν ταχέως οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις (βλέπε παράγραφο 5.2). Η τρίτη δόση θα πρέπει να χορηγείται ένα μήνα μετά τη δεύτερη εναρκτήρια δόση. Η συνιστώμενη μηνιαία δόση συντήρησης είναι 75 mg. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από χαμηλότερες ή υψηλότερες δόσεις εντός του συνιστώμενου εύρους των 25 έως 150 mg με βάση την ανεκτικότητα και/ή την αποτελεσματικότητα σε κάθε ασθενή ξεχωριστά. Οι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ασθενείς μπορεί να χρειάζονται δόσεις στο άνω όριο του δοσολογικού εύρους (βλέπε παράγραφο 5.2). Μετά από τη δεύτερη εναρκτήρια δόση, οι μηνιαίες δόσεις συντήρησης μπορούν να χορηγηθούν είτε στο δελτοειδή είτε στο γλουτιαίο μυ.

Προσαρμογή της δόσης συντήρησης μπορεί να πραγματοποιηθεί μηνιαίως. Κατά τις προσαρμογές της δόσης, πρέπει να εξετάζονται τα χαρακτηριστικά παρατεταμένης αποδέσμευσης του Psokadron (βλέπε παράγραφο 5.2), καθώς η πλήρης επίδραση των δόσεων συντήρησης μπορεί να μην είναι εμφανής για αρκετούς μήνες.

*Αλλαγή από την από του στόματος παλιπεριδόνη παρατεταμένης αποδέσμευσης ή από του στόματος ρισπεριδόνη σε Psokadron*

Η έναρξη του Psokadron πρέπει να πραγματοποιείται όπως περιγράφεται στην αρχή της παραγράφου 4.2 παραπάνω. Κατά τη μηνιαία θεραπεία συντήρησης με Psokadron, οι ασθενείς που είχαν προηγουμένως σταθεροποιηθεί σε διαφορετικές δόσεις δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης παλιπεριδόνης μπορούν να επιτύχουν παρόμοια έκθεση στην παλιπεριδόνη σε σταθεροποιημένη κατάσταση με ένεση. Οι δόσεις συντήρησης του Psokadron που απαιτούνται για την επίτευξη παρόμοιας έκθεσης σε σταθεροποιημένη κατάσταση απεικονίζονται ακολούθως:

<b>Δόσεις δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης παλιπεριδόνης και Psokadron που απαιτείται για την επίτευξη παρόμοιας έκθεσης στην παλιπεριδόνη σε σταθεροποιημένη κατάσταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης</b>	
<b>Προηγούμενη δόση δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης παλιπεριδόνης</b>	<b>Ένεση Psokadron</b>
3 mg ημερησίως	25-50 mg μηνιαίως
6 mg ημερησίως	75 mg μηνιαίως
9 mg ημερησίως	100 mg μηνιαίως
12 mg ημερησίως	150 mg μηνιαίως

Η προηγούμενη χορήγηση παλιπεριδόνης ή ρισπεριδόνης από του στόματος μπορεί να διακοπεί κατά την έναρξη της θεραπείας με Psokadron. Μερικοί ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από τη σταδιακή απόσυρση. Ορισμένοι ασθενείς, οι οποίοι μεταβαίνουν από υψηλότερες από του στόματος δόσεις παλιπεριδόνης (π.χ., 9-12 mg ημερησίως) σε γλουτιαίες ενέσεις με Psokadron μπορεί να έχουν χαμηλότερη έκθεση στο πλάσμα κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών μετά την αλλαγή. Συνεπώς, εναλλακτικά, θα μπορούσε να εξεταστεί η χορήγηση των ενέσεων στον δελτοειδή για τους πρώτους 6 μήνες.

*Αλλαγή από ενέσιμη ρισπεριδόνη με δράση μακράς διάρκειας σε Psokadron*

Όταν αλλάζετε τη θεραπεία των ασθενών από ενέσιμη ρισπεριδόνη με δράση μακράς διάρκειας, αρχίστε τη θεραπεία με Psokadron στη θέση της επόμενης προγραμματισμένης ένεσης. Το Psokadron πρέπει τότε να συνεχιστεί σε μηνιαία διαστήματα. Το εναρκτήριο δοσολογικό σχήμα μίας εβδομάδας που περιλαμβάνει τις ενδομυϊκές ενέσεις (ημέρα 1 και 8, αντίστοιχα), όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2 παραπάνω, δεν απαιτείται. Οι ασθενείς που είχαν προηγουμένως σταθεροποιηθεί σε διαφορετικές δόσεις ενέσιμης ρισπεριδόνης με δράση μακράς διάρκειας μπορούν να επιτύχουν παρόμοια έκθεση στην παλιπεριδόνη σε σταθεροποιημένη κατάσταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης με μηνιαίες δόσεις Psokadron σύμφωνα με τα εξής:

<b>Δόσεις ενέσιμης ρισπεριδόνης με δράση μακράς διάρκειας και Psokadron που απαιτείται για την επίτευξη παρόμοιας έκθεσης στην παλιπεριδόνη σε σταθεροποιημένη κατάσταση</b>
--

Προηγούμενη δόση ενέσιμης ρισπεριδόνης με δράση μακράς διάρκειας	Ένεση Psokadron
25 mg κάθε 2 εβδομάδες	50 mg μηνιαίως
37,5 mg κάθε 2 εβδομάδες	75 mg μηνιαίως
50 mg κάθε 2 εβδομάδες	100 mg μηνιαίως

Η διακοπή των αντιψυχωσικών φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις κατάλληλες συνταγογραφικές πληροφορίες. Εάν διακοπεί το Psokadron, πρέπει να εξεταστούν τα χαρακτηριστικά παρατεταμένης αποδέσμευσης που έχει. Πρέπει να επαναξιολογείται περιοδικά η ανάγκη συνέχισης του υπάρχοντος φαρμάκου για τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα (ΕΠΣ).

#### Παραλειφθείσες δόσεις

##### *Αποφυγή της παράλειψης δόσεων*

Συνιστάται η χορήγηση της δεύτερης εναρκτήριας δόσης του Psokadron να γίνεται μία εβδομάδα μετά την πρώτη δόση. Προκειμένου να αποφευχθεί η παράλειψη δόσης, οι ασθενείς μπορεί να λάβουν τη δεύτερη δόση 4 ημέρες πριν ή μετά από το χρονικό σημείο της μίας εβδομάδας (ημέρα 8). Παρομοίως, συνιστάται μηνιαία χορήγηση της τρίτης και των επακόλουθων ενέσεων μετά το εναρκτήριο σχήμα. Προκειμένου να αποφευχθεί η παράλειψη μίας μηνιαίας δόσης, οι ασθενείς μπορεί να λάβουν την ένεση έως και 7 ημέρες πριν ή μετά το μηνιαίο χρονικό σημείο.

Εάν παραλειφθεί η ημερομηνία-στόχος για τη δεύτερη ένεση του Psokadron (ημέρα  $8 \pm 4$  ημέρες), η συνιστώμενη επανέναρξη εξαρτάται από τη χρονική διάρκεια που έχει παρέλθει από την πρώτη ένεση του ασθενούς.

##### *Παράλειψη δεύτερης εναρκτήριας δόσης (< 4 εβδομάδες από την πρώτη ένεση)*

Εάν έχουν παρέλθει λιγότερο από 4 εβδομάδες από την πρώτη ένεση, τότε στον ασθενή πρέπει να χορηγηθεί η δεύτερη ένεση των 100 mg στο δελτοειδή μυ το συντομότερο δυνατό. Μία τρίτη ένεση Psokadron 75 mg πρέπει να χορηγηθεί είτε στο δελτοειδή είτε στο γλουτιαίο μυ 5 εβδομάδες μετά από την πρώτη ένεση (ανεξαρτήτως του χρόνου χορήγησης της δεύτερης ένεσης). Στη συνέχεια, πρέπει να ακολουθείται ο συνήθης μηνιαίος κύκλος ενέσεων είτε στο δελτοειδή είτε στο γλουτιαίο μυ των 25 mg έως 150 mg με βάση την ανεκτικότητα και/ή την αποτελεσματικότητα σε κάθε ασθενή ξεχωριστά.

##### *Παράλειψη δεύτερης εναρκτήριας δόσης (4-7 εβδομάδες από την πρώτη ένεση)*

Εάν έχουν παρέλθει 4 έως 7 εβδομάδες από την πρώτη ένεση του Psokadron, συνεχίστε τη δοσολογία με δύο ενέσεις των 100 mg με τον ακόλουθο τρόπο:

1. μία ένεση στο δελτοειδή το συντομότερο δυνατό
2. μία ακόμα ένεση στο δελτοειδή μία εβδομάδα αργότερα
3. συνέχιση του συνήθους μηνιαίου κύκλου ενέσεων είτε στο δελτοειδή είτε στο γλουτιαίο μυ των 25 mg έως 150 mg με βάση την ανεκτικότητα και/ή την αποτελεσματικότητα σε κάθε ασθενή ξεχωριστά.

##### *Παράλειψη δεύτερης εναρκτήριας δόσης (> 7 εβδομάδες από την πρώτη ένεση)*

Εάν έχουν παρέλθει περισσότερες από 7 εβδομάδες από την πρώτη ένεση του Psokadron, αρχίστε τη δοσολογία όπως περιγράφεται για την αρχική συνιστώμενη εναρκτήρια χορήγηση του Psokadron παραπάνω.

### *Παράλειψη μηνιαίας δόσης συντήρησης (1 μήνας έως 6 εβδομάδες)*

Μετά την έναρξη, ο συνιστώμενος κύκλος ενέσεων του Psokadron είναι μηνιαίος. Εάν έχουν παρέλθει λιγότερες από 6 εβδομάδες από την τελευταία ένεση, τότε πρέπει να χορηγηθεί η προηγούμενη σταθεροποιημένη δόση το συντομότερο δυνατό, ακολουθούμενη από ενέσεις σε μηνιαία διαστήματα.

### *Παράλειψη μηνιαίας δόσης συντήρησης (> 6 εβδομάδες έως 6 μήνες)*

Εάν έχουν παρέλθει πάνω από 6 εβδομάδες από την τελευταία ένεση του Psokadron, η σύσταση έχει ως εξής:

*Για ασθενείς που έχουν σταθεροποιηθεί με δόσεις των 25 έως 100 mg*

1. μία ένεση στο δελτοειδή το συντομότερο δυνατό στην ίδια δόση με την οποία είχε σταθεροποιηθεί ο ασθενής στο παρελθόν
2. μία ακόμα ένεση στο δελτοειδή (ίδια δόση) μία εβδομάδα αργότερα (ημέρα 8)
3. συνέχιση του συνήθους μηνιαίου κύκλου ενέσεων είτε στο δελτοειδή είτε στο γλουτιαίο μυ των 25 mg έως 150 mg με βάση την ανεκτικότητα και/ή την αποτελεσματικότητα σε κάθε ασθενή ξεχωριστά.

*Για ασθενείς που έχουν σταθεροποιηθεί με 150 mg*

1. μία ένεση με δόση 100 mg στο δελτοειδή το συντομότερο δυνατό
2. μία ακόμα ένεση με δόση 100 mg στο δελτοειδή μία εβδομάδα αργότερα (ημέρα 8)
3. συνέχιση του συνήθους μηνιαίου κύκλου ενέσεων είτε στο δελτοειδή είτε στο γλουτιαίο μυ των 25 mg έως 150 mg με βάση την ανεκτικότητα και/ή την αποτελεσματικότητα σε κάθε ασθενή ξεχωριστά.

### *Παράλειψη μηνιαίας δόσης συντήρησης (> 6 μήνες)*

Εάν έχουν παρέλθει περισσότεροι από 6 μήνες από την τελευταία ένεση του Psokadron, αρχίστε τη δόσολογία όπως περιγράφεται για την αρχική συνιστώμενη εναρκτήρια χορήγηση του Psokadron παραπάνω.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια στους ηλικιωμένους > 65 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Γενικά, η συνιστώμενη δόσολογία του Psokadron για ηλικιωμένους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι η ίδια όπως και για τους νεότερους ενήλικες ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, επειδή οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης (βλέπε *Νεφρική δυσλειτουργία* παρακάτω για τη συνιστώμενη δόσολογία για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Το Psokadron δεν έχει μελετηθεί συστηματικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 50$  έως  $< 80$  mL/min), η συνιστώμενη εναρκτήρια δόση του Psokadron είναι 100 mg την ημέρα 1 της θεραπείας και 75 mg μία εβδομάδα αργότερα, χορηγούμενες και οι δύο στο δελτοειδή μυ. Η συνιστώμενη μηνιαία δόση συντήρησης είναι 50 mg, η οποία μπορεί να κυμανθεί από 25 έως 100 mg με βάση την ανεκτικότητα και/ή την αποτελεσματικότητα στον ασθενή.

Το Psokadron δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 mL/min) (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Με βάση την εμπειρία με την από του στόματος παλιπεριδόνη, δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Καθώς η παλιπεριδόνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Psokadron σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Psokadron προορίζεται για ενδομυϊκή χρήση μόνο. Δεν πρέπει να χορηγείται μέσω οποιασδήποτε άλλης οδού. Πρέπει να ενίεται αργά, βαθιά μέσα στον δελτοειδή ή το γλουτιαίο μυ. Κάθε ένεση πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας. Η χορήγηση πρέπει να γίνεται με μία εφάπαξ ένεση. Η δόση δεν πρέπει να χορηγείται σε διαιρεμένες ενέσεις.

Κάθε μία από τις εναρκτήριες δόσεις της ημέρας 1 και της ημέρας 8 πρέπει να χορηγείται στο δελτοειδή μυ για να επιτευχθούν ταχέως θεραπευτικές συγκεντρώσεις (βλέπε παράγραφο 5.2). Μετά από τη δεύτερη εναρκτήρια δόση, οι μηνιαίες δόσεις συντήρησης μπορούν να χορηγηθούν είτε στο δελτοειδή είτε στο γλουτιαίο μυ. Πρέπει να εξεταστεί η αλλαγή από το γλουτιαίο στο δελτοειδή (και αντιστρόφως) στην περίπτωση πόνου στο σημείο ένεσης εάν η δυσφορία στο σημείο της ένεσης δεν είναι καλά ανεκτή (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται επίσης να γίνεται εναλλαγή μεταξύ της αριστερής και της δεξιάς πλευράς (βλέπε παρακάτω).

Για οδηγίες χρήσης και χειρισμού του Psokadron, βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης (πληροφορίες που προορίζονται για ιατρούς ή επαγγελματίες υγείας).

#### *Χορήγηση στο δελτοειδή μυ*

Το συνιστώμενο μέγεθος της βελόνας για την αρχική χορήγηση και τη χορήγηση συντήρησης του Psokadron στο δελτοειδή μυ, καθορίζεται από το βάρος του ασθενούς. Για τους ασθενείς  $\geq 90$  kg, συνιστάται βελόνα μεγέθους 1½ ίντσας, 22 gauge (38,1 mm x 0,72 mm). Για τους ασθενείς < 90 kg, συνιστάται βελόνα μεγέθους 1 ίντσας, 23 gauge (25,4 mm x 0,64 mm). Οι ενέσεις στο δελτοειδή πρέπει να εναλλάσσονται μεταξύ των δύο δελτοειδών μυών.

#### *Χορήγηση στο γλουτιαίο μυ*

Το συνιστώμενο μέγεθος βελόνας για τη χορήγηση συντήρησης του Psokadron στο γλουτιαίο μυ είναι 1½ ίντσα, 22 gauge (38,1 mm x 0,72 mm). Η χορήγηση πρέπει να γίνεται στο άνω-έξω τεταρτημόριο της γλουτιαίας περιοχής. Οι ενέσεις στο γλουτό πρέπει να εναλλάσσονται μεταξύ των δύο γλουτιαίων μυών.

### **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**

#### Χρήση σε ασθενείς που βρίσκονται σε κατάσταση οξείας διέγερσης ή σοβαρής ψύχωσης

Το Psokadron δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη διαχείριση καταστάσεων οξείας διέγερσης ή σοβαρής ψύχωσης όταν επιβάλλεται ο άμεσος έλεγχος των συμπτωμάτων.

## Διάστημα QT

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η παλιπεριδόνη συνταγογραφείται σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή με οικογενειακό ιστορικό παράτασης του QT, και κατά την ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που θεωρείται ότι παρατείνουν το διάστημα QT.

## Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο

Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (ΚΝΣ), που χαρακτηρίζεται από υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μεταβληθείσα συνείδηση, και αυξημένα επίπεδα της κρεατινοφωσφοκινάσης στον ορό, έχει αναφερθεί ότι εμφανίζεται με την παλιπεριδόνη. Επιπρόσθετα κλινικά σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν μυοσφαιρινουρία (ραβδομύλυση) και οξείανεφρική ανεπάρκεια. Εάν ένας ασθενής εκδηλώσει σημεία ή συμπτώματα ενδεικτικά του ΚΝΣ, η παλιπεριδόνη πρέπει να διακόπτεται.

## Όψιμη δυσκινησία/εξωπυραμιδικά συμπτώματα

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που διαθέτουν ιδιότητες ανταγωνισμού των υποδοχέων της ντοπαμίνης έχουν σχετιστεί με την επαγωγή όψιμης δυσκινησίας που χαρακτηρίζεται από ρυθμικές, ακούσιες κινήσεις, κυρίως της γλώσσας και/ή του προσώπου. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας, πρέπει να εξεταστεί η διακοπή όλων των αντιψυχωσικών, συμπεριλαμβανομένης της παλιπεριδόνης.

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

## Λευκοπενία, ουδετεροπενία, και ακοκκιοκυτταραιμία

Περιστατικά λευκοπενίας, ουδετεροπενίας, και ακοκκιοκυτταραιμίας έχουν αναφερθεί με το Psokadron. 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 (WBC) ή φαρμακοεπαγώμενης λευκοπενίας/ουδετεροπενίας πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων μηνών της θεραπείας και η διακοπή του Psokadron 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 άμεσα θεραπεία εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα ή σημεία. Οι ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων < 1 x 10<sup>9</sup>/L) πρέπει να διακόπτουν το Psokadron και να υποβάλλονται σε παρακολούθηση του αριθμού των λευκοκυττάρων τους μέχρι την ανάρρωση.

## Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αναφυλακτικές αντιδράσεις σε ασθενείς που στο παρελθόν είχαν επιδείξει ανοχή στην από του στόματος ρισπεριδόνη ή στην από του στόματος παλιπεριδόνη έχουν σπάνια αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (βλ. παραγράφους 4.1 και 4.8).

Αν εμφανισθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, διακόψτε τη χρήση του Psokadron, ξεκινήστε γενικά υποστηρικτικά μέτρα όπως ενδείκνυται κλινικά και παρακολουθήστε τον ασθενή μέχρι τα σημεία και τα συμπτώματα να υποχωρήσουν (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

## Υπεργλυκαιμία και σακχαρώδης διαβήτης

Έχουν αναφερθεί υπεργλυκαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, και παρόξυνση προϋπάρχοντος διαβήτη, συμπεριλαμβανομένων του διαβητικού κώματος και της κετοξέωσης, κατά τη διάρκεια θεραπείας με παλιπεριδόνη. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με τις χρησιμοποιούμενες αντιψυχωσικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Psokadron 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 του Psokadron. Πρέπει να γίνεται τακτική παρακολούθηση του σωματικού βάρους.

### Χρήση σε ασθενείς με εξαρτώμενους από την προλακτίνη όγκους

Οι μελέτες ιστικής καλλιέργειας υποδηλώνουν ότι η κυτταρική ανάπτυξη στους όγκους των ανθρώπινων μαστών μπορεί να διεγερθεί με την προλακτίνη. Αν και δεν έχει καταδειχθεί μέχρι τώρα σαφής συσχετισμός 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 προϋπάρχοντα όγκο πιθανώς εξαρτώμενο από την προλακτίνη.

### Ορθοστατική υπόταση

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

Με βάση συγκεντρωτικά δεδομένα από τις τρεις, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 6 εβδομάδων, σταθερής δόσης δοκιμές με από του στόματος δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης παλιπεριδόνης (3, 6, 9 και 12 mg), αναφέρθηκε ορθοστατική υπόταση στο 2,5% των ατόμων που λάμβαναν θεραπεία με από του στόματος παλιπεριδόνη συγκριτικά με το 0,8% των ατόμων που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Το Psokadron πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο (π.χ., καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα ή ισχαιμία μυοκαρδίου, διαταραχές της αγωγιμότητας), αγγειακή εγκεφαλική νόσο, ή καταστάσεις που προδιαθέτουν τον ασθενή για υπόταση (π.χ. αφυδάτωση και υποογκαιμία).

### Επιληπτικές κρίσεις

Το Psokadron πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή άλλων καταστάσεων που δυνητικά ελαττώνουν τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Οι συγκεντρώσεις της παλιπεριδόνης στο πλάσμα είναι αυξημένες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και, συνεπώς, συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Το Psokadron δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 mL/min) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

### Ηπατική δυσλειτουργία

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

### Ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια

Το Psokadron δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια. Το Psokadron πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, οι οποίοι έχουν παράγοντες κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η εμπειρία από τη ρισπεριδόνη που αναφέρεται στη συνέχεια, θεωρείται ότι ισχύει επίσης και για την παλιπεριδόνη.



## Συνολική θνησιμότητα

Σε μία μετα-ανάλυση 17 ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια που έλαβαν θεραπεία με άλλα άτυπα αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένης 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.

## Αγγειοεγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ένας περίπου τριπλάσιος αυξημένος κίνδυνος αγγειοεγκεφαλικών ανεπιθύμητων ενεργειών έχει παρατηρηθεί σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές στον πληθυσμό ασθενών με άνοια με ορισμένα άτυπα αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένης της ρισπεριδόνης, της αριπιπραζόλης, και της ολανζαπίνης. Ο μηχανισμός για αυτόν τον αυξημένο κίνδυνο δεν είναι γνωστός.

## Νόσος Parkinson και άνοια με σωματία Lewy

Οι γιατροί πρέπει να σταθμίζουν τους κινδύνους έναντι των οφελών όταν συνταγογραφούν Psokadron σε ασθενείς με Νόσο του Parkinson ή Άνοια με Σωματία Lewy (DLB), καθώς και οι δύο ομάδες μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο Κακοήθους Νευροληπτικού Συνδρόμου, καθώς και αυξημένη ευαισθησία στα αντιψυχωσικά. Οι εκδηλώσεις αυτής της αυξημένης ευαισθησίας μπορεί να περιλαμβάνουν σύγχυση, μείωση της συνείδησης, αστάθεια θέσης του σώματος με συχνές πτώσεις, επιπρόσθετα των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων.

## Πριαπισμός

Τα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένης της ρισπεριδόνης) με επιδράσεις αποκλεισμού στους άλφα-αδρενεργικούς υποδοχείς έχουν αναφερθεί ότι προκαλούν πριαπισμό. Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχει αναφερθεί επίσης πριαπισμός με από του στόματος 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 4 ωρών.

## Ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος

Διατάραξη στην ικανότητα του σώματος να ελαττώνει την κεντρική του θερμοκρασία, έχει αποδοθεί σε αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα. Συνιστάται η κατάλληλη φροντίδα κατά τη συνταγογράφηση του Psokadron σε ασθενείς που θα αντιμετωπίσουν καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν σε αύξηση της κεντρικής θερμοκρασίας του σώματος, π.χ., πολύ έντονη σωματική άσκηση, έκθεση σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες, ταυτόχρονη λήψη φαρμακευτικών προϊόντων με αντιχολινεργική δράση ή αφυδάτωση.

## Φλεβική θρομβοεμβολή

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

## Αντιεμετική επίδραση

Κατά τις προκλινικές μελέτες με παλιπεριδόνη, παρατηρήθηκε αντιεμετική επίδραση. Η επίδραση αυτή, εάν εμφανιστεί στον άνθρωπο, μπορεί να καλύψει τα σημεία και τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας με συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα ή καταστάσεις, όπως η εντερική απόφραξη, το σύνδρομο Reye και οι όγκοι στον εγκέφαλο.

## Χορήγηση

Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να αποφεύγεται η ακούσια ένεση του Psokadron σε αιμοφόρο αγγείο.

### Διεγχειρητικό Σύνδρομο Χαλαρής Ίριδας

Διεγχειρητικό σύνδρομο χαλαρής ίριδας (IFIS) έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων καταρράκτη σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα με ανταγωνιστική επίδραση στους άλφα 1α-αδρενεργικούς υποδοχείς, όπως το Psokadron (βλ. 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 στο χειρουργό οφθαλμίατρο εάν χρησιμοποιούνται επί του παρόντος ή έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν φαρμακευτικά προϊόντα με ανταγωνιστική επίδραση στους άλφα 1α-αδρενεργικούς υποδοχείς. Το δυνητικό όφελος από τη διακοπή της θεραπείας με αποκλειστές των άλφα 1 αδρενεργικών υποδοχέων πριν από τη χειρουργική επέμβαση καταρράκτη δεν έχει τεκμηριωθεί και πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου από τη διακοπή της αντιψυχωσικής θεραπείας.

### Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή, είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Συνιστάται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Psokadron με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, π.χ. τα αντιαρρυθμικά κατηγορίας IA (π.χ., κινιδίνη, δισοπυραμίδη) και τα αντιαρρυθμικά κατηγορίας III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη), ορισμένα αντιισταμινικά, ορισμένα άλλα αντιψυχωσικά και ορισμένα ανθελονοσιακά (π.χ. μεφλοκίνη). Η λίστα αυτή είναι ενδεικτική και όχι πλήρης.

### Δυνατότητα του Psokadron να επηρεάσει άλλα φάρμακα

Η παλιπεριδόνη δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P-450.

Δεδομένων των κύριων επιδράσεων της παλιπεριδόνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (βλέπε παράγραφο 4.8), το Psokadron πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με άλλα κεντρικώς δρώντα φαρμακευτικά προϊόντα, π.χ., αγχολυτικά, τα περισσότερα αντιψυχωσικά, υπνωτικά, οπιούχα, κ.λπ. ή αλκοόλ.

Η παλιπεριδόνη μπορεί να ανταγωνίζεται την επίδραση της λεβοντόπα και άλλων αγωνιστών της ντοπαμίνης. Εάν ο συνδυασμός αυτός θεωρείται απαραίτητος, ιδιαίτερα στη νόσο του Parkinson τελικού σταδίου, πρέπει να συνταγογραφείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση κάθε θεραπείας.

Λόγω της δυνατότητάς του να προκαλεί ορθοστατική υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.4), μπορεί να παρατηρηθεί προσθετική επίδραση όταν το Psokadron χορηγείται μαζί με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες που έχουν αυτή τη δυνατότητα, π.χ., άλλα αντιψυχωσικά, τρικυκλικά.

Συνιστάται προσοχή εάν η παλιπεριδόνη συνδυάζεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι ελαττώνουν τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων (δηλ., φαινοθειαζίνες ή βουτυροφαινόνης, τρικυκλικά ή εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), τραμαδόλη, μεφλοκίνη, κ.λπ.).

Η συγχορήγηση των από του στόματος δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης παλιπεριδόνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση (12 mg άπαξ ημερησίως) με δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης divalproex sodium (500 mg έως 2.000 mg άπαξ ημερησίως) δεν επηρέασε την φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού οξέος σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Δεν έχει πραγματοποιηθεί μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ του Psokadron και του λιθίου, ωστόσο, δεν είναι πιθανό να εμφανιστεί φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.

#### Δυνατότητα άλλων φαρμάκων να επηρεάσουν το Psokadron

*In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι τα 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 ταυτόχρονη χορήγηση της από του στόματος παλιπεριδόνης με παροξετίνη, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP2D6, δεν έδειξε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης.

Η συγχορήγηση της από του στόματος παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης άπαξ ημερησίως με καρβαμαζεπίνη 200 mg δύο φορές ημερησίως προκάλεσε μείωση κατά περίπου 37% των μέσων τιμών  $C_{max}$  και AUC της παλιπεριδόνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Αυτή η μείωση προκαλείται, σε σημαντικό βαθμό, από αύξηση κατά 35% της νεφρικής κάθαρσης της παλιπεριδόνης, πιθανόν ως αποτέλεσμα επαγωγής της νεφρικής P-gp από την καρβαμαζεπίνη. Μία ήσσονος σημασίας μείωση της ποσότητας της αμετάβλητης δραστικής ουσίας που απεκκρίνεται στα ούρα, υποδηλώνει ότι υπήρξε μικρή επίδραση στο μεταβολισμό του CYP ή στη βιοδιαθεσιμότητα της παλιπεριδόνης κατά τη διάρκεια συγχορήγησης καρβαμαζεπίνης. Μεγαλύτερες μειώσεις στις συγκεντρώσεις της παλιπεριδόνης στο πλάσμα μπορεί να παρουσιασθούν με υψηλότερες δόσεις καρβαμαζεπίνης. Κατά την έναρξη της καρβαμαζεπίνης, η δόση του Psokadron πρέπει να επαναξιολογείται και να αυξάνεται εάν είναι αναγκαίο. Αντίθετα, κατά τη διακοπή της καρβαμαζεπίνης, η δόση του Psokadron πρέπει να επαναξιολογείται και να μειώνεται εάν είναι αναγκαίο.

Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης ενός από του στόματος δισκίου παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης 12 mg με δισκία divalproex sodium παρατεταμένης αποδέσμευσης (δύο δισκία των 500 mg άπαξ ημερησίως) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση κατά περίπου 50% των τιμών  $C_{max}$  και AUC της παλιπεριδόνης, πιθανόν ως αποτέλεσμα της αυξημένης απορρόφησης από του στόματος. Εφόσον δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη συστηματική κάθαρση, δεν θα αναμενόταν κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των δισκίων divalproex sodium παρατεταμένης αποδέσμευσης και της ενδομυϊκής ένεσης με Psokadron. Δεν έχει μελετηθεί αυτή η αλληλεπίδραση με το Psokadron.

#### Ταυτόχρονη χρήση του Psokadron με ρισπεριδόνη ή με από του στόματος παλιπεριδόνη

Δεδομένου ότι η παλιπεριδόνη είναι ο κύριος δραστικός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το Psokadron συγχορηγείται με ρισπεριδόνη ή με από του στόματος παλιπεριδόνη για εκτεταμένες χρονικές περιόδους. Τα δεδομένα ασφάλειας που αφορούν την ταυτόχρονη χρήση του Psokadron με άλλα αντιψυχωσικά φάρμακα είναι περιορισμένα.

#### Ταυτόχρονη χρήση του Psokadron με ψυχοδιεγερτικά

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

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της παλιπεριδόνης κατά τη διάρκεια της κύησης. Η ενδομυϊκώς ενιόμενη παλμιτική παλιπεριδόνη και η από του στόματος χορηγούμενη παλιπεριδόνη δεν ήταν τερατογόνες σε μελέτες σε ζώα, αλλά παρατηρήθηκαν άλλοι τύποι αναπαραγωγικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3). Νεογνά που εκτίθενται σε παλιπεριδόνη κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, διατρέχουν κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων εξωπυραμιδικών και/ή συμπτωμάτων απόσυρσης που μπορεί να ποικίλλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Έχουν υπάρξει αναφορές για διέγερση, υπέρταση, υποτονία, τρόμο, υπνηλία, αναπνευστική δυσχέρεια, ή διαταραχή πρόσληψης τροφής. Συνεπώς, τα νεογνήματα πρέπει

να παρακολουθούνται προσεκτικά. Το Psokadron δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός αν είναι σαφώς απαραίτητο.

### Θηλασμός

Η παλιπεριδόνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε τέτοιο βαθμό που οι επιδράσεις στο θηλάζον βρέφος είναι πιθανές εάν χορηγούνται θεραπευτικές δόσεις σε θηλάζουσες γυναίκες. Το Psokadron δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την περίοδο του θηλασμού.

### Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκαν σχετικές επιδράσεις σε 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 λόγω των δυνητικών επιδράσεων στο νευρικό σύστημα και στην όραση, όπως καταστολή, υπνηλία, συγκοπή, θαμπή 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 στο Psokadron.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ΑΕΦ) που αναφέρθηκαν πιο συχνά στις κλινικές δοκιμές ήταν αϋπνία, κεφαλαλγία, άγχος, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, αντίδραση της θέσης ένεσης, παρκινσονισμός, αυξημένο σωματικό βάρος, ακαθυσία, διέγερση, καταστολή/υπνηλία, ναυτία, δυσκοιλιότητα, ζάλη, μυοσκελετικό άλγος, ταχυκαρδία, τρόμος, κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, κόπωση, και δυστονία. Από αυτές, η ακαθυσία και η καταστολή/υπνηλία φάνηκαν ότι ήταν δοσοεξαρτώμενες.

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες είναι όλες οι ΑΕΦ που αναφέρθηκαν με παλιπεριδόνη ανά κατηγορία συχνότητας που εκτιμήθηκε σε κλινικές δοκιμές με παλιμιτική παλιπεριδόνη. Ισχύουν 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).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια Φαρμάκου				
	Συχνότητα				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές <sup>a</sup>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοίμωξη, γρίπη	πνευμονία, βρογχίτιδα, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, ιγμορίτιδα, κυστίτιδα, λοίμωξη του ωτός, αμυγδαλίτιδα, ονχομυκητίαση, κυτταρίτιδα	λοιμώξη του οφθαλμού, ακαρεοδερματίτιδα, υποδόριο απόστημα	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων αίματος, θρομβοπενία, αναιμία	ουδετεροπενία, αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων	ακοκκιοκυτταραιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			υπερευαισθησία		αναφυλακτική αντίδραση

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια Φαρμάκου				
	Συχνότητα				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές <sup>α</sup>
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		υπερπρολακτιναιμία <sup>β</sup>		απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης, παρουσία γλυκόζης στα ούρα	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		υπεργλυκαιμία, αυξημένο σωματικό βάρος, μειωμένο σωματικό βάρος, μειωμένη όρεξη	σακχαρώδης διαβήτης <sup>δ</sup> , υπερινσουλιναιμία, αυξημένη όρεξη, ανορεξία, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος, αυξημένη χοληστερόλη αίματος	διαβητική κετοξέωση, υπογλυκαιμία, πολυδυσψία	δηλητηρίαση με νερό
Ψυχιατρικές διαταραχές	αϋπνία <sup>ε</sup>	διέγερση, κατάθλιψη, άγχος	διαταραχή ύπνου, μανία, μειωμένη γενετήσια ορμή, νευρικότητα, εφιάλτης	κατατονία, συγχυτική κατάσταση, υπνοβασία, αμβλύ συναίσθημα, ανοργασμία	σχετιζόμενη με τον ύπνο διαταραχή πρόσληψης τροφής
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		παρκινσονισμός <sup>γ</sup> , ακαθισία <sup>γ</sup> , καταστολή/υπνηλία, δυστονία <sup>γ</sup> , ζάλη, δυσκινησία <sup>γ</sup> , τρόμος, κεφαλαλγία	όψιμη δυσκινησία, συγκοπή, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, ζάλη θέσης, διαταραχή στην προσοχή, δυσαρθρία, δυσγευσία, υπαισθησία, παραισθησία	κακώθης νευροληπτικό σύνδρομο, εγκεφαλική ισχαιμία, έλλειψη αντίδρασης σε ερεθίσματα, απώλεια συνείδησης, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, σπασμός <sup>ε</sup> , διαταραχή της ισορροπίας, μη φυσιολογικός συντονισμός	διαβητικό κόμα, τρόμος κεφαλής
Οφθαλμικές διαταραχές			θαμπή όραση, επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία	γλαύκωμα, διαταραχή κινητικότητας του οφθαλμού, συστροφή του	σύνδρομο χαλαρής ίριδος (διεγχειρητικό)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια Φαρμάκου				
	Συχνότητα				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές <sup>a</sup>
				οφθαλμικού βολβού, φωτοφοβία, αυξημένη δακρύρροια, υπεραιμία του οφθαλμού	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			ίλιγγος, εμβοές, ωταλγία		
Καρδιακές διαταραχές		ταχυκαρδία	κολποκοιλιακός αποκλεισμός, διαταραχή αγωγιμότητας, παρατεταμένο QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας, βραδυκαρδία, μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, αίσθημα παλμών	κολπική μαρμαρυγή, φλεβοκομβική αρρυθμία	
Αγγειακές διαταραχές		υπέρταση	υπόταση, ορθοστατική υπόταση	φλεβική θρόμβωση, έξαψη	πνευμονική εμβολή, ισχαιμία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		βήχας, ρινική συμφόρηση	δύσπνοια, συμφόρηση αναπνευστικής οδού, συριγμός, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, επίσταξη	σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο, πνευμονική συμφόρηση, ρόγχοι	υπεραερισμός, πνευμονία από εισρόφιση, δυσφωνία
Διαταραχές του γαστρεντερικού		κοιλιακό άλγος, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, δυσπεψία, οδονταλγία	κοιλιακή δυσφορία, γαστρεντερίτιδα, δυσφαγία, ξηροστομία, μετεωρισμός	παγκρεατίτιδα, διογκωμένη γλώσσα, ακράτεια κοπράνων, κόπρωμα, χειλίτιδα	εντερική απόφραξη, ειλεός
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		αυξημένες τρανσαμινάσες	αυξημένη γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα		ίκτερος

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια Φαρμάκου				
	Συχνότητα				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές <sup>α</sup>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			κνίδωση, κνησμός, εξάνθημα, αλωπεκία, έκζεμα, ξηροδερμία, ερύθημα, ακμή	φαρμακευτικό εξάνθημα, υπερκεράτωση, πιτυρίδα	σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αγγειοοίδημα, δυσχρωματισμός δέρματος, σμηγματορροϊκή ή δερματίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		μυοσκελετικό άλγος, οσφυαλγία, αρθραλγία	αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, μυϊκοί σπασμοί, δυσκαμψία άρθρωσης, μυϊκή αδυναμία, αυχεναλγία	ραβδομυόλυση, διόγκωση άρθρωσης	στάση σώματος μη φυσιολογική
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			ακράτεια ούρων, συγχοουρία, δυσουρία	κατακράτηση ούρων	
Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου					σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών (βλέπε παράγραφο 4.6)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		αμηνόρροια, γαλακτόρροια	στυτική δυσλειτουργία, διαταραχές εκσπερμάτισης, διαταραχές της έμμηνου ρύσης <sup>ε</sup> , γυναικομαστία, σεξουαλική δυσλειτουργία, μαστοδυνία	δυσφορία μαστού, συμφορητική διόγκωση μαστού, διόγκωση μαστού, κολπικό έκκριμα	πριαπισμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		πυρεξία, εξασθένιση, κόπωση, αντίδραση της θέσης ένεσης	οίδημα προσώπου, οίδημα <sup>ε</sup> , αυξημένη θερμοκρασία σώματος, μη φυσιολογικό βάδισμα, θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, αίσθημα κακουχίας, σκλήρυνση	υποθερμία, ρίγη, δίψα, σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου, απόστημα της θέσης ένεσης, κυτταρίτιδα της θέσης ένεσης, κύστη της	μειωμένη θερμοκρασία σώματος, νέκρωση της θέσης ένεσης, έλκος της θέσης ένεσης

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια Φαρμάκου				
	Συχνότητα				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές <sup>α</sup>
				θέσης ένεσης, αμάρτωμα της θέσης ένεσης	
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>			πτώση		

<sup>α</sup> Η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ταξινομείται ως «μη γνωστές» επειδή δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές με παλμιτική παλιπεριδόνη. Προήλθαν είτε από αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος και η συχνότητα δεν μπορεί να προσδιοριστεί, είτε προήλθαν από δεδομένα κλινικών δοκιμών με ρισπεριδόνη (οποιοδήποτε σκεύασμα) ή από του στόματος παλιπεριδόνη και/ή αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

<sup>β</sup> Ανατρέξτε στην παράγραφο «Υπερπρολακτιναμία» παρακάτω.

<sup>γ</sup> Ανατρέξτε στην παράγραφο «Εξωπυραμικά συμπτώματα» παρακάτω.

<sup>δ</sup> Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκε σακχαρώδης διαβήτης σε ποσοστό 0,32% σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με Psokadron σε σύγκριση με ποσοστό 0,39% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η συνολική επίπτωση από όλες τις κλινικές δοκιμές ήταν 0,65% σε όλα τα άτομα που έλαβαν θεραπεία με παλμιτική παλιπεριδόνη.

<sup>ε</sup> **Η αϋπνία περιλαμβάνει:** αρχική αϋπνία, αϋπνία κατά τη μέση του ύπνου. **Ο σπασμός περιλαμβάνει:** σπασμό γενικευμένης επίληψιας. **Το οίδημα περιλαμβάνει:** γενικευμένο οίδημα, περιφερικό οίδημα, οίδημα με εντόπωμα. **Οι διαταραχές της έμμηνου ρύσης περιλαμβάνουν:** καθυστέρηση έμμηνου ρύσης, ακανόνιστη έμμηνο ρύση, ολιγομηνόρροια.

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώθηκαν με σκευάσματα ρισπεριδόνης

Η παλιπεριδόνη είναι ο δραστικός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης, συνεπώς, τα προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών αυτών των ενώσεων (συμπεριλαμβανομένων τόσο των από του στόματος όσο και των ενέσιμων σκευασμάτων) σχετίζονται μεταξύ τους.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Αναφυλακτική αντίδραση*

Σπάνια, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης μετά από ένεση με ενέσιμη παλιπεριδόνη κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σε ασθενείς που στο παρελθόν είχαν επιδείξει ανοχή στην από του στόματος ρισπεριδόνη και την από του στόματος παλιπεριδόνη (βλ. παράγραφο 4.4).

##### *Αντιδράσεις της θέσης ένεσης*

Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τη θέση ένεσης ήταν το άλγος. Η πλειοψηφία αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκε ότι ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Οι αξιολογήσεις από τα άτομα της μελέτης του άλγους στη θέση ένεσης με βάση μία οπτική αναλογική κλίμακα έτειναν να μειώνονται σε συχνότητα και ένταση με την πάροδο του χρόνου σε όλες τις μελέτες Φάσης 2 και 3 με ενέσιμη παλιπεριδόνη. Οι ενέσεις στο δελτοειδή θεωρήθηκαν ότι ήταν ελαφρώς πιο επώδυνες από τις αντίστοιχες ενέσεις στο γλουτιαίο. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες της θέσης ένεσης ήταν κυρίως ήπιες σε ένταση και συμπεριλάμβαναν σκλήρυνση (συχνά), κνησμό



(όχι συχνά) και οζίδια (σπάνια).

#### *Εξωπυραμидικά συμπτώματα (ΕΠΣ)*

Τα ΕΠΣ περιλάμβαναν μία συγκεντρωτική ανάλυση των ακόλουθων όρων: του παρκινσονισμού (περιλαμβάνει υπερέκκριση σιέλου, μυοσκελετική δυσκαμψία, παρκινσονισμό, ακουσία εκροή σιέλου από το στόμα, σημείο οδοντωτού τροχού, βραδυκινησία, υποκινησία, καθηλωμένο προσωπείο, μυϊκό σφίξιμο, ακινησία, αυχενική ακαμψία, μυϊκή ακαμψία, παρκινσονικό βάδισμα, μη φυσιολογικό μεσόφρνο αντανακλαστικό, και παρκινσονικό τρόπο κατά την ηρεμία), της ακαθησίας (περιλαμβάνει ακαθησία, ανησυχία, υπερκινησία, και σύνδρομο ανήσυχων ποδών), της δυσκινησίας (δυσκινησία, μυϊκές δεσμιδώσεις, χορειοαθέτωση, αθέτωση, και μυόκλωνος), της δυστονίας (περιλαμβάνει δυστονία, υπερτονία, ραιβόκρανο, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, μυϊκές συσπάσεις, βλεφαρόσπασμο, περιστροφή των οφθαλμικών βολβών, παράλυση γλώσσας, σπασμό του προσώπου, λαρυγγόσπασμο, μυοτονία, οπισθότονο, σπασμό στοματοφάρυγγα, πλαγιότονο, σπασμό γλώσσας, και τρισμό), και του τρόμου. Πρέπει να σημειωθεί ότι περιλαμβάνεται ένα ευρύτερο φάσμα συμπτωμάτων που δεν έχουν απαραίτητα εξωπυραμидική προέλευση.

#### *Αύξηση σωματικού βάρους*

Στη μελέτη 13 εβδομάδων που περιλάμβανε την εναρκτήρια δοσολογία 150 mg, η αναλογία των ατόμων με μη φυσιολογική αύξηση βάρους  $\geq 7\%$  έδειξε μία δόσοεξαρτώμενη τάση, με 5% επίπτωση στην ομάδα εικονικού φαρμάκου συγκριτικά με τα ποσοστά των 6%, 8% και 13% στις ομάδες της ενέσιμης παλιπεριδόνης 25 mg, 100 mg και 150 mg, αντίστοιχα.

Κατά τη διάρκεια της ανοικτής επισήμανσης μεταβατικής περιόδου/περιόδου συντήρησης 33 εβδομάδων της δοκιμής μακροχρόνιας πρόληψης της επανεμφάνισης, 12% των ατόμων που λάμβαναν θεραπεία με ενέσιμη παλιπεριδόνη, πληρούσαν αυτό το κριτήριο (αύξηση σωματικού βάρους  $\geq 7\%$  από τη διπλά-τυφλή φάση έως το τελικό σημείο). Η μέση (Τ.Α.) μεταβολή του σωματικού βάρους από την έναρξη της θεραπείας ανοικτής επισήμανσης ήταν + 0,7 (4,79) kg.

#### *Υπερπρολακτιναιμία*

Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκαν διάμεσες αυξήσεις στην προλακτίνη ορού σε άτομα και των δύο φύλων που λάμβαναν ενέσιμη παλιπεριδόνη. Ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να υποδηλώνουν αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης (π.χ., αμηνόρροια, γαλακτόρροια, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, γυναικομαστία) αναφέρθηκαν συνολικά στο < 1% των ατόμων της μελέτης.

#### Επιδράσεις της κατηγορίας

Παράταση του QT, κοιλιακές αρρυθμίες (κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία), αιφνίδιος ανεξήγητος θάνατος, καρδιακή ανακοπή, και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes) μπορεί να συμβούν με αντιψυχωσικά.

Περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων πνευμονικής εμβολής και περιπτώσεων εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα (μη γνωστή συχνότητα).

#### 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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του

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

### Συμπτώματα

Σε γενικές γραμμές, τα αναμενόμενα σημεία και συμπτώματα είναι αυτά που προκύπτουν από την υπερβολική έκφραση των γνωστών φαρμακολογικών επιδράσεων της παλιπεριδόνης, δηλαδή, υπνηλία και καταστολή, ταχυκαρδία και υπόταση, παράταση του QT, και εξωπυραμιδικά συμπτώματα. Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes) και κοιλιακή μαρμαρυγή έχουν αναφερθεί σε έναν ασθενή στα πλαίσια υπερδοσολογίας με από του στόματος παλιπεριδόνη. Στην περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας, πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα συμμετοχής περισσότερων του ενός φαρμάκων.

### Διαχείριση

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η φύση της παρατεταμένης αποδέσμευσης του φαρμακευτικού προϊόντος και η μακρά ημιπερίοδος ζωής της αποβολής της παλιπεριδόνης όταν εκτιμώνται οι θεραπευτικές ανάγκες και η ανάρρωση. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την παλιπεριδόνη. Πρέπει να εφαρμόζονται γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Εξασφαλίστε και διατηρήστε καθαρό αεραγωγό και διασφαλίστε 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. Σε περίπτωση σοβαρών εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, πρέπει να χορηγηθούν αντιχολινεργικοί παράγοντες. Η στενή επίβλεψη και παρακολούθηση πρέπει να συνεχιστούν μέχρι να αναρρώσει ο ασθενής.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ψυχοληπτικά, άλλα αντιψυχωσικά. Κωδικός ATC: N05AX13

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

### Μηχανισμός δράσης

Η παλιπεριδόνη είναι ένας εκλεκτικός παράγοντας που αποκλείει τις μονοαμινεργικές επιδράσεις, οι φαρμακολογικές ιδιότητες του οποίου είναι διαφορετικές από αυτές των παραδοσιακών νευροληπτικών. Η παλιπεριδόνη δεσμεύεται ισχυρά στους σεροτονινεργικούς 5-HT<sub>2</sub> και τους ντοπαμινεργικούς D<sub>2</sub>-υποδοχείς. Η παλιπεριδόνη επίσης αποκλείει τους άλφα<sub>1</sub>-αδρενεργικούς υποδοχείς και αποκλείει, ελαφρώς λιγότερο, τους H<sub>1</sub>-ισταμινεργικούς και τους άλφα<sub>2</sub>-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 D<sub>2</sub>-ανταγωνιστής, ο οποίος θεωρείται ότι ανακουφίζει τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας, προκαλεί καταληψία σε μικρότερο βαθμό και μειώνει τις κινητικές λειτουργίες σε μικρότερο βαθμό από τα παραδοσιακά νευροληπτικά. Ο έντονος ανταγωνισμός της σεροτονίνης σε κεντρικό επίπεδο μπορεί να ελαττώσει την τάση της παλιπεριδόνης να προκαλεί εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

### Κλινική αποτελεσματικότητα

#### *Οξεία θεραπεία της σχιζοφρένειας*

Η αποτελεσματικότητα της ενέσιμης παλιπεριδόνης στην οξεία θεραπεία της σχιζοφρένειας τεκμηριώθηκε σε τέσσερις βραχυχρόνιες (μία των 9 εβδομάδων και τρεις των 13 εβδομάδων), διπλά-

τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, σταθερής δόσης μελέτες σε νοσηλεύομενους ενήλικες ασθενείς με οξεία υποτροπή, οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια DSM-IV για σχιζοφρένεια. Οι σταθερές δόσεις της ενέσιμης παλιπεριδόνης σε αυτές τις μελέτες χορηγήθηκαν τις ημέρες 1, 8, και 36 στη μελέτη των 9 εβδομάδων, και επιπροσθέτως την ημέρα 64 στις μελέτες των 13 εβδομάδων. Δεν χρειάστηκε επιπρόσθετη συμπληρωματική θεραπεία με από του στόματος αντιψυχωσικά κατά τη διάρκεια της οξείας θεραπείας της σχιζοφρένειας με ενέσιμη παλιπεριδόνη. 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 παρακάτω πίνακα. Η κλίμακα PANSS είναι μία επικυρωμένη λίστα πολυάριθμων στοιχείων που αποτελείται από πέντε παράγοντες για την αξιολόγηση των θετικών συμπτωμάτων, των αρνητικών συμπτωμάτων, των αποδιοργανωμένων σκέψεων, της ανεξέλεγκτης εχθρότητας/έξαψης και του άγχους/κατάθλιψης. Η λειτουργικότητα αξιολογήθηκε με τη χρήση της κλίμακας προσωπικής και κοινωνικής επίδοσης (Personal and Social Performance, PSP). Η PSP είναι μία επικυρωμένη, κλινικά βαθμονομημένη κλίμακα που μετρά την προσωπική και κοινωνική λειτουργικότητα σε τέσσερις τομείς: κοινωνικά χρήσιμες δραστηριότητες (εργασία και μελέτη), προσωπικές και κοινωνικές σχέσεις, αυτοεξυπηρέτηση και ενοχλητικές και επιθετικές συμπεριφορές.

Σε μία μελέτη 13 εβδομάδων (n = 636) που σύγκρινε τρεις σταθερές δόσεις της ενέσιμης παλιπεριδόνης (αρχική ένεση 150 mg στο δελτοειδή, ακολουθούμενη από 3 δόσεις των 25 mg/4 εβδομάδες, 100 mg/4 εβδομάδες ή 150 mg/4 εβδομάδες στο γλουτιαίο ή το δελτοειδή) με εικονικό φάρμακο, και οι τρεις δόσεις της ενέσιμης παλιπεριδόνης ήταν ανώτερες από το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τη βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στην κλίμακα PANSS. Σε αυτή τη μελέτη, και οι δύο ομάδες θεραπείας των 100 mg/4 εβδομάδες και των 150 mg/4 εβδομάδες, αλλά όχι η ομάδα των 25 mg/4 εβδομάδες, επέδειξαν στατιστική υπεροχή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στη βαθμολογία της κλίμακας PSP. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και τη βελτίωση στην κλίμακα PANSS και παρατηρήθηκε ήδη από την ημέρα 4 με σημαντική διαφοροποίηση από το εικονικό φάρμακο στις ομάδες των 25 mg και 150 mg ενέσιμης παλιπεριδόνης μέχρι την ημέρα 8.

Τα αποτελέσματα των άλλων μελετών έδωσαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα υπέρ της ενέσιμης παλιπεριδόνης, εκτός της δόσης των 50 mg σε μία μελέτη (βλέπε τον παρακάτω πίνακα).

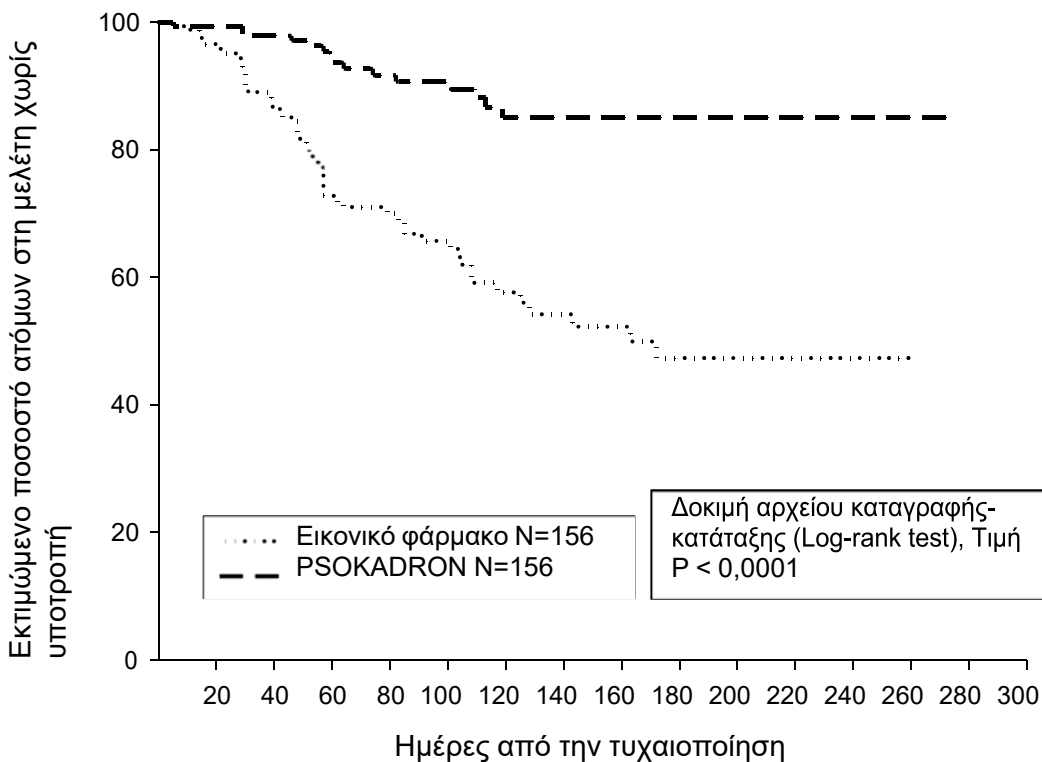
Συνολική βαθμολογία στην Κλίμακα Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου για τη Σχιζοφρένεια (PANSS) - Μεταβολή από την Έναρξη Θεραπείας έως το Καταληκτικό Σημείο - LOCF για τις μελέτες R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 και R092670-PSY-3007: Σετ Ανάλυσης Κύριας Αποτελεσματικότητας					
	Εικονικό φάρμακο	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b> Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη θεραπείας (T.A.)	n = 160 86,8 (10,31)	n = 155 86,9 (11,99)		n = 161 86,2 (10,77)	n = 160 88,4 (11,70)
Μέση μεταβολή (T.A.)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Τιμή P (έναντι του εικονικού φαρμάκου)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
<b>R092670-PSY-3003</b> Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη θεραπείας (T.A.)	n = 132 92,4 (12,55)		n = 93 89,9 (10,78)	n = 94 90,1 (11,66)	n = 30 92,2 (11,72)
Μέση μεταβολή (T.A.)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Τιμή P (έναντι του εικονικού φαρμάκου)	--		0,193	0,019	--

<b>R092670-PSY-3004</b>	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη θεραπείας (Τ.Α.)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Μέση μεταβολή (Τ.Α.)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
Τιμή P (έναντι του εικονικού φαρμάκου)	--	0,015	0,017	< 0,001	
<b>R092670-SCH-201</b>	n = 66		n = 63	n = 68	
Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη θεραπείας (Τ.Α.)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Μέση μεταβολή (Τ.Α.)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
Τιμή P (έναντι του εικονικού φαρμάκου)	--		0,001	< 0,0001	

\* Για τη μελέτη R092670-PSY-3007 χορηγήθηκε μία εναρκτήρια δόση 150 mg σε όλα τα άτομα στις ομάδες θεραπείας με ενέσιμη παλιπεριδόνη την ημέρα 1, ακολουθούμενη μετέπειτα από την εκχωρημένη δόση.  
Σημείωση: Η αρνητική μεταβολή στη βαθμολογία υποδεικνύει βελτίωση.

#### *Διατήρηση του ελέγχου των συμπτωμάτων και καθυστέρηση της υποτροπής της σχιζοφρένειας*

Η αποτελεσματικότητα της ενέσιμης παλιπεριδόνης στη διατήρηση του ελέγχου των συμπτωμάτων και την καθυστέρηση της υποτροπής της σχιζοφρένειας, αποδείχθηκε σε μία πιο μακροχρόνια, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη ευέλικτης δόσης όπου συμμετείχαν 849 μη ηλικιωμένοι ενήλικες, οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια DSM-IV για τη σχιζοφρένεια. Αυτή η μελέτη περιλάμβανε μία 33 εβδομάδων, ανοικτής επισήμανσης φάση οξείας θεραπείας και φάση σταθεροποίησης, μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση για την παρατήρηση της υποτροπής, και μία 52 εβδομάδων, ανοικτής επισήμανσης περίοδο επέκτασης. Σε αυτή τη μελέτη, οι δόσεις της ενέσιμης παλιπεριδόνης συμπεριλάμβαναν 25, 50, 75, και 100 mg χορηγούμενα μηνιαίως. Η δόση των 75 mg επιτράπηκε μόνο στην ανοικτής επισήμανσης περίοδο επέκτασης των 52 εβδομάδων. Οι συμμετέχοντες αρχικά έλαβαν ευέλικτες δόσεις (25-100 mg) ενέσιμης παλιπεριδόνης κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου των 9 εβδομάδων, ακολουθούμενες από μία περίοδο συντήρησης 24 εβδομάδων, όπου τα άτομα έπρεπε να έχουν βαθμολογία στην κλίμακα PANSS  $\leq 75$ . Οι προσαρμογές στη δοσολογία επιτράπηκαν μόνο τις πρώτες 12 εβδομάδες της περιόδου συντήρησης. Συνολικά 410 σταθεροποιημένοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε για να λάβουν ενέσιμη παλιπεριδόνη (διάμεση διάρκεια 171 ημέρες [εύρος 1 ημέρα έως 407 ημέρες]) είτε για να λάβουν εικονικό φάρμακο (διάμεση διάρκεια 105 ημέρες [εύρος 8 ημέρες έως 441 ημέρες]) μέχρι να υπάρξει υποτροπή των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας στη μεταβλητή διάρκεια διπλά-τυφλή φάση. Η δοκιμή διεκόπη πρόωρα για λόγους αποτελεσματικότητας, καθώς παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη χρονική διάρκεια έως την υποτροπή ( $p < 0,0001$ , Εικόνα 1) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενέσιμη παλιπεριδόνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (αναλογία κινδύνου = 4,32, 95% CI: 2,4-7,7).



**Εικόνα 1:** Διάγραμμα του Χρόνου έως την Υποτροπή κατά Kaplan-Meier – Ενδιάμεση Ανάλυση (Σετ Ενδιάμεσης Ανάλυσης της Πρόθεσης Θεραπείας)

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση και κατανομή

Η παλμιτική παλιπεριδόνη είναι το προφάρμακο παλμιτικού εστέρα της παλιπεριδόνης. Λόγω της εξαιρετικά χαμηλής υδατοδιαλυτότητάς της, η παλμιτική παλιπεριδόνη διαλύεται αργά μετά από ενδομυϊκή ένεση πριν υδρολυθεί σε παλιπεριδόνη και απορροφηθεί στη συστηματική κυκλοφορία. Μετά από μία εφάπαξ ενδομυϊκή δόση, οι συγκεντρώσεις της παλιπεριδόνης στο πλάσμα αυξάνονται σταδιακά ώστε να φτάσουν σε μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε διάμεση  $T_{max}$  13 ημερών. Η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας αρχίζει ήδη από την ημέρα 1 και διαρκεί για τουλάχιστον 4 μήνες.

Μετά από ενδομυϊκή ένεση υπό τη μορφή εφάπαξ δόσεων (25-150 mg) στο δελτοειδή μυ, κατά μέσο όρο, παρατηρήθηκε 28% υψηλότερη  $C_{max}$  συγκριτικά με την ένεση στο γλουτιαίο μυ. Οι δύο αρχικές ενδομυϊκές ενέσεις στο δελτοειδή των 150 mg την ημέρα 1 και των 100 mg την ημέρα 8 να επιτευχθούν θεραπευτικές συγκεντρώσεις γρήγορα. Το προφίλ αποδέσμευσης και το δοσολογικό σχήμα της ενέσιμης παλιπεριδόνης έχουν ως αποτέλεσμα σταθερές θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Η συνολική έκθεση της παλιπεριδόνης μετά από τη χορήγηση της ενέσιμης παλιπεριδόνης ήταν ανάλογη της δόσης σε εύρος δόσεων 25-150 mg και λιγότερο από ανάλογη της δόσης για τη  $C_{max}$  για δόσεις που υπερβαίνουν τα 50 mg. Ο μέσος όρος του λόγου των μέγιστων προς τις ελάχιστες συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση για τη δόση της ενέσιμης παλιπεριδόνης των 100 mg ήταν 1,8 μετά από χορήγηση στο γλουτιαίο και 2,2 μετά από χορήγηση στο δελτοειδή. Η διάμεση φαινομενική ημιπερίοδος ζωής της παλιπεριδόνης μετά από χορήγηση της ενέσιμης παλιπεριδόνης σε εύρος δόσεων 25-150 mg κυμάνθηκε από 25-49 ημέρες.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της παλμιτικής παλιπεριδόνης μετά από τη χορήγηση της ενέσιμης

παλιπεριδόνης είναι 100%.

Μετά από τη χορήγηση της παλμιτικής παλιπεριδόνης, τα (+) και (-) εναντιομερή της παλιπεριδόνης αλληλομετατρέπονται, επιτυγχάνοντας αναλογία AUC (+) προς (-) περίπου 1,6-1,8.

Η δέσμευση της ρακεμικής παλιπεριδόνης με τις πρωτεΐνες πλάσματος είναι 74%.

### Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Μία εβδομάδα μετά από τη χορήγηση μιας εφάπαξ από του στόματος δόσης 1 mg άμεσης αποδέσμευσης <sup>14</sup>C-παλιπεριδόνης, το 59% της δόσης απεκκρίθηκε αμετάβλητο στα ούρα, υποδεικνύοντας ότι η παλιπεριδόνη δεν μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ. Το 80% περίπου της χορηγούμενης 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 διάσπαση της βενζιζοξαζόλης. Αν και *in vitro* μελέτες έδειξαν κάποια συμμετοχή του CYP2D6 και του CYP3A4 στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης, δεν υπάρχουν αποδείξεις *in vivo* ότι τα ισοένζυμα αυτά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης. Οι αναλύσεις της φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν έδειξαν κάποια ευδιάκριτη διαφορά στη φαινομενική κάθαρση της παλιπεριδόνης μετά από χορήγηση παλιπεριδόνης από του στόματος μεταξύ των ατόμων που μεταβολίζουν εκτενώς και αυτών που μεταβολίζουν λίγο τα υποστρώματα του CYP2D6. *In vitro* μελέτες με ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια έδειξαν ότι η παλιπεριδόνη δεν αναστέλλει σημαντικά το μεταβολισμό φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450, συμπεριλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, και CYP3A5.

*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 συνάφεια είναι άγνωστη.

### Ενέσιμη παλμιτική παλιπεριδόνη με δράση μακράς διάρκειας έναντι της από του στόματος παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης

Η ενέσιμη παλιπεριδόνη έχει σχεδιαστεί να παρέχει παλιπεριδόνη σε μηνιαία βάση, ενώ η από του στόματος παλιπεριδόνη παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγείται σε ημερήσια βάση. Το εναρκτήριο σχήμα (με χρήση ενός ενέσιμου προϊόντος παλμιτικής παλιπεριδόνης για έναρξη της θεραπείας) για την ενέσιμη παλιπεριδόνη (150 mg/100 mg στο δελτοειδή μυ την ημέρα 1/ημέρα 8) σχεδιάστηκε για να επιτευχθούν ταχέως συγκεντρώσεις παλιπεριδόνης σταθεροποιημένης κατάστασης κατά την έναρξη της θεραπείας χωρίς τη χρήση από του στόματος συμπληρωματικής θεραπείας.

Γενικά, τα συνολικά επίπεδα στο πλάσμα κατά την έναρξη της θεραπείας με ενέσιμη παλιπεριδόνη (με χρήση ενός ενέσιμου προϊόντος παλμιτικής παλιπεριδόνης για έναρξη της θεραπείας) ήταν εντός του εύρους έκθεσης που παρατηρήθηκε με 6-12 mg από του στόματος παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης. Η χρήση του εναρκτήριου σχήματος της ενέσιμης παλιπεριδόνης επέτρεψε στους ασθενείς να παραμείνουν σε αυτό το παράθυρο έκθεσης των 6-12 mg από του στόματος παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης, ακόμα και σε ημέρες με χαμηλές συγκεντρώσεις πριν τη δόση (ημέρα 8 και ημέρα 36). Λόγω της διαφοράς στα διάμεσα φαρμακοκινητικά προφίλ μεταξύ των δύο φαρμακευτικών προϊόντων, πρέπει να δίδεται προσοχή όταν γίνεται άμεση σύγκριση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων τους.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Η παλιπεριδόνη δεν μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ. Παρόλο που η ενέσιμη παλιπεριδόνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Σε μία μελέτη με από του στόματος παλιπεριδόνη σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh), οι συγκεντρώσεις της ελεύθερης παλιπεριδόνης στο πλάσμα ήταν παρόμοιες με αυτές των υγιών ατόμων. Η παλιπεριδόνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Η διάθεση μιας εφάπαξ από του στόματος δόσης δισκίου 3 mg παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης μελετήθηκε σε άτομα με διαφόρους βαθμούς νεφρικής λειτουργίας. Η αποβολή της παλιπεριδόνης ελαττώθηκε καθώς μειωνόταν η εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης. Η ολική κάθαρση της παλιπεριδόνης μειώθηκε σε άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία κατά 32% κατά μέσο όρο σε ήπια (CrCl = 50 έως < 80 mL/min), κατά 64% σε μέτρια (CrCl = 30 έως < 50 mL/min), και κατά 71% σε σοβαρή (CrCl 10 έως < 30 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία, που αντιστοιχεί σε μέση αύξηση της έκθεσης (AUC<sub>inf</sub>) κατά 1,5, 2,6, και 4,8 φορές, αντίστοιχα, συγκριτικά με υγιή άτομα. Βάσει ενός περιορισμένου αριθμού παρατηρήσεων με ενέσιμη παλιπεριδόνη σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία και φαρμακοκινητικές προσομοιώσεις, συνιστάται μειωμένη δόση (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Ηλικιωμένοι

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν έδειξε στοιχεία για σχετιζόμενες με την ηλικία διαφορές στη φαρμακοκινητική.

### Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ)/σωματικό βάρος

Οι φαρμακοκινητικές μελέτες με παλμιτική παλιπεριδόνη έχουν δείξει κάπως χαμηλότερες (10-20%) συγκεντρώσεις της παλιπεριδόνης στο πλάσμα σε ασθενείς που είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι συγκριτικά με ασθενείς που έχουν φυσιολογικό σωματικό βάρος (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Φυλή

Η ανάλυση των δεδομένων φαρμακοκινητικής πληθυσμού από μελέτες με από του στόματος παλιπεριδόνη δεν ανέδειξε σχετικές με τη φυλή διαφορές στη φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης μετά από τη χορήγηση της ενέσιμης παλιπεριδόνης.

### Φύλο

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών.

### Κάπνισμα

Με βάση *in vitro* μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα ηπατικά ένζυμα, η παλιπεριδόνη δεν αποτελεί υπόστρωμα του CYP1A2. Επομένως, το κάπνισμα δεν πρέπει να έχει κάποια επίδραση στη φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης. Η επίδραση του καπνίσματος στη φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης δεν μελετήθηκε με την ενέσιμη παλιπεριδόνη. Μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού με βάση δεδομένα με από του στόματος δισκία παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης έδειξε μία ελαφρά μειωμένη έκθεση στην παλιπεριδόνη στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Η διαφορά αυτή δεν είναι πιθανό να έχει κλινική συνάφεια.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων της ενδομυϊκώς ενιόμενης παλμιτικής παλιπεριδόνης (μηνιαίο σκεύασμα) και της από του στόματος χορηγούμενης παλιπεριδόνης σε αρουραίους και σκύλους κατέδειξαν κυρίως φαρμακολογικές επιδράσεις, όπως καταστολή και διαμεσολαβούμενες από την προλακτίνη επιδράσεις στους μαζικούς αδένες και τα γεννητικά όργανα. Σε ζώα που έλαβαν θεραπεία με παλμιτική παλιπεριδόνη, παρατηρήθηκε φλεγμονώδης αντίδραση στο σημείο ενδομυϊκής ένεσης. Περιστασιακά, παρουσιάστηκε σχηματισμός αποστήματος.

Σε μελέτες αναπαραγωγής αρουραίων με από του στόματος ρισπεριδόνη, η οποία μετατρέπεται εκτενώς σε παλιπεριδόνη στους αρουραίους και τους ανθρώπους, παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο σωματικό βάρος κατά τη γέννηση και στην επιβίωση των απογόνων. Δεν παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικότητα ή δυσπλασίες μετά από την ενδομυϊκή χορήγηση παλμιτικής παλιπεριδόνης σε κυοφορούντες αρουραίους έως και την υψηλότερη δόση (160 mg/kg/ημέρα), η οποία αντιστοιχεί σε 4,1 φορές το επίπεδο έκθεσης στους ανθρώπους στη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 150 mg. Άλλοι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης, όταν χορηγήθηκαν σε κυοφορούντα ζώα, προκάλεσαν αρνητικές επιδράσεις στη μάθηση και στην κινητική ανάπτυξη των απογόνων.

Η παλμιτική παλιπεριδόνη και η παλιπεριδόνη δεν ήταν γονοτοξικές. Σε μελέτες καρκινογένεσης με από του στόματος χορήγηση ρισπεριδόνης σε αρουραίους και ποντίκια, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα αδενώματα της υπόφυσης (ποντίκια), στα αδενώματα της ενδοκρινούς μούρας του παγκρέατος (αρουραίοι), και στα αδενώματα των μαζικών αδένων (και στα δύο είδη). Το καρκινογόνο δυναμικό της ενδομυϊκώς ενιόμενης παλμιτικής παλιπεριδόνης αξιολογήθηκε σε αρουραίους. Υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση σε αδενοκαρκινώματα των μαζικών αδένων σε θηλυκούς αρουραίους σε δόσεις 10, 30 και 60 mg/kg/μήνα. Οι αρσενικοί αρουραίοι εμφάνισαν στατιστικά σημαντική αύξηση των αδενωμάτων και των καρκινωμάτων των μαζικών αδένων σε δόσεις 30 και 60 mg/kg/μήνα, οι οποίες είναι 1,2 και 2,2 φορές το επίπεδο έκθεσης στη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 150 mg στον άνθρωπο. Οι όγκοι αυτοί μπορούν να σχετίζονται με τον παρατεταμένο ανταγωνισμό της ντοπαμίνης στους D2-υποδοχείς και στην υπερπρολακτιναιμία. Η συνάφεια αυτών των ευρημάτων για τους όγκους στα τρωκτικά όσον αφορά τον κίνδυνο στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πολυσορβικό 20  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000  
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ  
Όξινο φωσφορικό δινάτριο  
Μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο  
Υδροξείδιο του νατρίου (για τη ρύθμιση του pH)  
Υδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Προγεμισμένη σύριγγα (συμπολυμερές κυκλικής ολεφίνης) με πώμα εμβόλου (ελαστικό από χλωροβουτύλιο), ανασχετικό, και πώμα άκρου (ελαστικό από χλωροβουτύλιο) με βελόνα ασφαλείας 22G 1½ ίντσας (38,1 mm x 0,72 mm) και βελόνα ασφαλείας 23G 1 ίντσας (25,4 mm x 0,64 mm).

Μεγέθη συσκευασιών:

Η συσκευασία περιέχει 1 προγεμισμένη σύριγγα και 2 βελόνες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Για εφάπαξ χρήση μόνο.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**



ΦΑΡΜΑΤΕΝ Α.Β.Ε.Ε.  
ΔΕΡΒΕΝΑΚΙΩΝ 6, 153 51, ΠΑΛΛΗΝΗ ΑΤΤΙΚΗΣ  
Τηλ: +30 210 66 04 300  
Φαξ: +30 210 66 66 749  
e-mail: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

- 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
  
- 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**
  
- 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**