

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PALİGİS 6 mg uzatılmış salımlı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Paliperidon 6 mg

#### Yardımcı maddeler:

Propilen Glikol 0,45 mg

Bütıl Hidroksitoluen 0.13 mg

Etanol 95,60 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet.

Bej, yuvarlak, bikonveks tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

PALİGİS, şizofreni tedavisinde endikedir.

PALİGİS, monoterapi şeklinde ve antidepresanlar ve/veya duygudurum düzenleyiciler ile kombine olarak şizoafektif bozukluk tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

##### Şizofreni

PALİGİS'in şizofreni tedavisi için yetişkinlerde tavsiye edilen dozu günde bir kez, sabahları 6 mg'dır. Başlangıçta doz titrasyonuna gerek yoktur. Bazı hastalar günde önerilen 3-12 mg'lık doz aralığındaki daha yüksek veya düşük dozlardan da yarar görebilir. Gerektiği durumlarda doz ayarlaması, sadece klinik olarak yeniden değerlendirildikten sonra yapılmalıdır. Doz artışı gerekli olduğunda, genellikle 5 günden daha uzun aralıklarla yapılacak günde 3 mg'lık artışlar

önerilmektedir.

### Şizoafektif Bozukluk

PALİGİS'in yetişkinlerde şizoafektif bozukluk tedavisi için tavsiye edilen dozu günde bir kez, sabahları 6 mg'dır. Başlangıçta doz titrasyonuna gerek yoktur. Bazı hastalar günde önerilen 3-12 mg'lık doz aralığındaki daha yüksek dozlardan da yarar görebilir. Gerektiği durumlarda doz ayarlaması, sadece hasta klinik olarak yeniden değerlendirildikten sonra yapılmalıdır. Doz artışı gerekli olduğunda, genellikle 4 günden daha uzun aralıklarla yapılacak günde 3 mg'lık artışlar önerilmektedir.

Başka antipsikotik ajanlara geçiş:

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

### **Uygulama şekli:**

PALİGİS oral yolla kullanım içindir ve aç veya tok karnına uygulanabilir. PALİGİS bütün olarak bir bardak su ile yutulmalı, çiğnenmemeli, bölünmemeli ve ezilmemelidir.

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

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

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

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

- Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi  $\geq 50$  ile  $<80$  ml/dk arası) tavsiye edilen başlangıç dozu günde bir kez 3 mg'dır. Doz klinik yanıt ve tolere edilebilirliğe bağlı olarak günde 6 mg'a çıkarılabilir.
- Orta ve ağır derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi  $\geq 10$  ile  $<50$  ml/dk arası) PALİGİS'in tavsiye edilen idame dozu günde bir kez 3 mg'dır. PALİGİS, kreatinin klerensi 10 ml/dakika'nın altındaki hastalarda çalışılmadığından, bu hastalarda kullanılması önerilmemektedir.
- Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. PALİGİS ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamış olduğundan dikkatli olunması önerilir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

*Şizofreni:* 15 yaş ve üstü ergenlerde şizofreni tedavisi için önerilen PALİGİS başlangıç dozu, günde bir kez 3 mg'dır ve sabahları uygulanır.

< 51 kg ağırlığındaki ergenlerde: Günlük önerilen maksimum PALİGİS dozu 6 mg'dır.

≥ 51 kg ağırlığındaki ergenlerde: Günlük önerilen maksimum PALİGİS dozu 12 mg'dır.

### **Doz ayarlaması**

Doz ayarlaması, yalnızca hastanın bireysel ihtiyacına göre klinik olarak yeniden değerlendirildikten sonra gerçekleşmelidir. Doz artışı gerekiyorsa, 3 mg / günlük artışlar önerilir ve genellikle 5 gün veya daha fazla aralıklarla yapılmalıdır. 12 - 14 yaş aralığındaki ergenlerde şizofreni tedavisi için PALİGİS'in güvenlik ve etkililiği belirtilmemiştir. Mevcut veriler bölüm 4.8 ve 5.1'de açıklanmıştır, ancak pozoloji hakkında herhangi bir öneride bulunulmamaktadır. 12 yaşından daha küçük çocuklarda PALİGİS kullanımı yoktur.

*Şizoafektif bozukluk:* 12- 17 yaş aralığındaki ergenlerde şizoaktif bozuklukların tedavisi için PALİGİS'in güvenlik ve etkililiği incelenmemiş veya belirtilmemiştir. 12 yaşından daha küçük çocuklarda PALİGİS kullanımı yoktur.

### **Geriatrik popülasyon:**

Normal böbrek fonksiyonu olan ( $\geq 80$  ml/dk) yaşlı hastalarda, normal böbrek fonksiyonu olan yetişkinlere önerilen dozun aynısı önerilmektedir. Fakat yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonları azalabileceğinden, böbrek fonksiyon durumuna göre doz ayarlaması gerekebilir (*Bkz., Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli, Böbrek/Karaciğer yetmezliği*). PALİGİS inne için risk faktörlerine sahip, demansı bulunan yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz bölüm 4.4). Şizoafektif bozukluğu olan 65 yaşın üstündeki hastalarda güvenilirlik ve etkililik çalışmaları yapılmamıştır.

### **Diğer özel popülasyonlar:**

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

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

PALİGİS veya ilacın içerdiği yardımcı maddelerden (Bölüm 6.1'de listelenen) herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

Paliperidon risperidonun aktif metaboliti olduğundan, PALİGİS risperidona karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

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

Paliperidon ile tedavi edilen şizoafektif bozukluğu olan hastalar, maniden depresif belirtilere geçiş potansiyeli bakımından dikkatle izlenmelidir

## QT aralığı

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

## Nöroleptik Malign Sendrom

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

## Tardif diskinezi/ ekstrapiramidal semptomlar

Dopamin reseptör antagonisti özelliğine sahip ilaçlar, özellikle dil ve/veya yüzde, ritmik, istem dışı hareketlerle karakterize olan tardif diskinezinin indüklenmesi ile ilişkilendirilmişlerdir. Eğer tardif diskinezinin bulgu ve belirtileri oluşursa, PALİGİS de dahil olmak üzere tüm antipsikotik ilaçların kesilmesi düşünülmelidir.

Psikostimulanlarla (örn., metilfenidat) paliperidonu birlikte kullanan hastalarda, ilaçlardan birini veya her ikisini ayarlarken ekstrapiramidal semptomlar ortaya çıkabileceği için dikkatli olunmalıdır. Stimulan tedavisinin kademeli olarak kesilmesi önerilir (bkz. Bölüm 5).

## Lökopeni, Nötropeni ve Agranülositoz

PALİGİS dahil olmak üzere, antipsikotik ajanlarla lökopeni, nötropeni ve agranülositoz olayları bildirilmiştir. Pazarlama sonrası izlemde agranülositoz çok nadiren (<1/10.000 hasta) bildirilmiştir.

Klinik olarak anlamlı düzeyde düşük beyaz kan hücresi (WBC) sayımı veya ilaçla tetiklenmiş lökopeni/nötropeni öyküsüne sahip hastalar tedavinin ilk birkaç ayı boyunca izlenmeli ve ortada başka nedensel faktörler yokken WBC'de klinik olarak anlamlı bir düşüşe yönelik ilk belirtide PALİGİS kullanımına son verilmesi düşünülmelidir.

Klinik olarak anlamlı nötropenisi olan hastalar ateş veya diğer enfeksiyon semptomları veya belirtileri açısından dikkatle izlenmeli ve bu tür semptomlar veya belirtilerin ortaya çıkması halinde derhal tedavi edilmelidir. Şiddetli nötropenisi olan hastalar (mutlak nötrofil sayımı <1 X 10<sup>9</sup>/L) PALİGİS kullanımına son vermeli ve iyileşene kadar WBC düzeylerini takip ettirmelidir.

## Hiperglisemi ve diabetes mellitus

Paliperidon tedavisi sırasında hiperglisemi, diabetes mellitus ve önceden var olan diyabetin kötüleşmesi bildirilmiştir. Bazı durumlarda vücut ağırlığında bir ön artış rapor edilmiştir. Bu bir predispozan faktör olabilir. Çok nadir olarak ketoasidoz ile ilişki ve nadir olarak diabetik koma ile ilişki bildirilmiştir. Uygun klinik izlem, kullanılan antipsikotik kılavuz kurallarına uygun olarak tavsiye edilebilir. PALİGİS dahil olmak üzere, herhangi bir atipik antipsikotik

www.ilettedavi.com edilen hastalarda hiperglisemi semptomları (örneğin polidipsi, poliüri, iştah ve

halsizlik gibi) izlenmelidir ve diyabet hastaları glikoz kontrolünün kötüleşmesi açısından düzenli olarak izlenmelidir.

#### Kilo Alma

PALİGİS kullanımıyla birlikte belirgin kilo alımı gözlenmiştir. Vücut ağırlığı düzenli olarak izlenmelidir.

#### Hiperprolaktinemi

Doku kültürü çalışmaları insan meme tümörlerinde hücre büyümesinin prolaktin tarafından stimule edilebileceğini belirtmektedir. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda antipsikotik kullanımı ile ilişkisi açık bir şekilde gösterilememiş olsa da, ilgili tıbbi öyküsü olan hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir. Paliperidon olası prolaktine bağlı tümörü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

#### Ortostatik hipotansiyon

Paliperidon, alfa adrenerjik blokör aktivitesinden dolayı bazı hastalarda ortostatik hipotansiyonu indükleyebilir. PALİGİS(3 mg, 6 mg, 9 mg ve 12 mg) ile yapılan plasebo kontrollü, 6 haftalık, sabit dozlu üç çalışmanın birleştirilmiş verilerine göre, plasebo ile tedavi edilen deneklerin %0,8'ine karşılık PALİGİS ile tedavi edilen deneklerin %2,5'inde ortostatik hipotansiyon bildirilmiştir. PALİGİS, bilinen kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda (örn; kalp yetmezliği, miyokardiyal enfarktüs veya iskemi, ileti anormallikleri), serebrovasküler hastalığı olan hastalarda veya hipotansiyona neden olabilecek durumlarda (örn; dehidratasyon, hipovolemi ve antihipertansif ilaçlar ile tedavi) dikkatli kullanılmalıdır.

#### Nöbetler

PALİGİS, nöbet eşiğini potansiyel olarak düşüren durumlarda veya nöbet hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

#### Gastrointestinal obstrüksiyon potansiyeli

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

#### Gastro-intestinal geçiş süresinin azaldığı durumlar

Gastrointestinal geçiş süresinin kısalmasına yol açan koşullar örneğin kronik ciddi diyare ile ilişkili hastalıklar, paliperidonun absorpsiyonunun azalmasına sebep olabilir.

#### Böbrek yetmezliği

Paliperidonun plazma konsantrasyonları böbrek yetmezliği olan hastalarda arttığı için, bazı hastalarda dozaj ayarı gerekli olabilir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2). Kreatinin klirensinin 10

ml/dk'nın altında olduğu hastalarda veri mevcut değildir. Paliperidon, kreatinin klirensinin 10 ml/dk'nın altında olduğu hastalarda kullanılmamalıdır.

#### Karaciğer yetmezliği

Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda veri mevcut değildir. Paliperidon bu hastalarda kullanıldığında dikkatli olunması önerilir.

#### Demanslı yaşlı hastalar

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

PALİGİS, demanslı yaşlı hastalarda çalışılmamıştır. Risperidondan elde edilen tecrübenin paliperidon için de geçerli olduğu düşünülmektedir.

#### Genel mortalite

17 kontrollü klinik çalışmanın meta analizinde, risperidon, aripiprazol, olanzapin ve ketiapin dahil olmak üzere diğer atipik antipsikotik ilaç tedavi edilen ve demansı olan yaşlı hastalarda mortalite riski plaseboya kıyasla artmıştır. Risperidon ile tedavi edilen hastalarda, plasebo için %3.1 olan mortalite %4 olmuştur.

#### Serebrovasküler advers olaylar

Randomize plasebo kontrollü, klinik çalışmalarda, risperidon, aripiprazol ve olanzapin gibi bazı atipik antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen demanslı yaşlı hastalarda, serebrovasküler advers olayları için yaklaşık 3 kat artmış risk görülmüştür. Bu artmış riskin mekanizması bilinmemektedir. PALİGİS, inme için risk faktörüne sahip demanslı yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

#### Parkinson Hastalığı ve Lewy Cisimcikli Demans

Parkinson hastalığı veya Lewy cisimcikli demansı olan hastalara PALİGİS reçete edilirken doktorlar yara- risk değerlendirmesi yapmalıdır; çünkü her iki hasta grubunda da, antipsikotik ilaçlara karşı duyarlılığın artmış olması ile birlikte, Nöroleptik Malign Sendrom riski artmış olabilir. Bu artmış duyarlılığın belirtileri, ekstrapiramidal semptomlara ek olarak konfüzyon, obtundasyon, sık düşmeler ile birlikte postural instabilite olabilir.

#### Priapizm

Alfa-adrenerjik blokör etkileri olan antipsikotik ilaçların (risperidon dahil), priapizmi indüklediği bildirilmiştir. Pazarlama sonrası izlemde risperidonun aktif metaboliti olan paliperidon ile priapizm bildirilmiştir. Hastalar, priapizmin 3-4 saat içinde düzelmemesi durumunda acil tıbbi yardım almaları konusunda bilgilendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

#### Vücut sıcaklığının düzenlenmesi

Vücudun vücut iç sıcaklığını düşürme yeteneğinin bozulması, antipsikotik ilaçlara bağlıdır. Aşırı egzersiz yapmak, aşırı sıcağa maruziyet, antikolinerjik aktivitesi olan

ilaçların eş zamanlı uygulanması veya dehidratasyon bulunması gibi vücut iç sıcaklığında yükselmeye katkıda bulunabilecek koşulları olan hastalara PALİGİS reçete edilirken dikkatli olunması önerilir.

#### Venöz tromboembolik olay

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

#### Antiemetik etki

Paliperidon ile yapılan klinik öncesi çalışmalarda antiemetik etki gözlenmiştir. Bu etki, eğer insanlarda oluşursa, bağırsak tıkanması, Reye sendromu ve beyin tümörü gibi durumları veya belli ilaçların aşırı doz bulgu ve semptomlarını maskeleyebilir.

#### Pediyatrik popülasyon

PALİGİS'in sedatif etkisi, bu popülasyonda yakından izlenmelidir. PALİGİS uygulamasının saatinde yapılan değişiklik, sedasyonun hasta üzerindeki etkisini artırabilir.

Adolesanlarda uzun süreli hiperprolaktineminin büyüme ve cinsel olgunlaşma üzerindeki etkileri nedeniyle , boy ve kilo ölçümü, cinsel olgunlaşma, menstrüel fonksiyonların izlenmesi ve diğer prolaktin ilişkili etkiler de dahil endokrinolojik durumun düzenli klinik değerlendirmesi düşünülmelidir.

PALİGİS ile tedavi sırasında ekstrapiramidal belirtiler ve diğer hareket bozuklukları için düzenli muayene edilmelidir.

Pediyatrik popülasyona özel pozoloji tavsiyeleri için bkz. bölüm 4.2.

#### Intraoperative Floppy Iris Sendromu

PALİGİS gibi alfa<sub>1</sub> adrenerjik antagonist etkili ilaçlarla tedavi edilen hastalarda, katarakt ameliyatı sırasında Intraoperatif Floppy Iris Sendromu (IFIS) gözlenmiştir. (Bkz. Bölüm 4.8)

IFIS operasyon sırasında ve sonrasında göz komplikasyonları riskini artırabilir. Göz cerrahları, ameliyat öncesinde hastanın alfa<sub>1</sub> adrenerjik antagonist etkili ilaçları halen veya önceden kullanıp kullanmadığını bilmelidir. Katarakt cerrahisi öncesinde, alfa<sub>1</sub> adrenerjik blokör tedavisini durdurmanın potansiyel yararı incelenmemiştir ve antipsikotik tedaviyi durdurma riskiyle karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

#### Uyku apnesi sendromu

PALİGİS kullanan hastalarda uyku apnesi sendromu rapor edilmiştir. Eş zamanlı olarak santral sinir sistemi depresanı kullanan hastalar ile uyku apnesi öyküsü olan ya da uyku apnesi riski taşıyan (örn; aşırı kilolu/obezler veya erkekler) hastalarda PALİGİS kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

#### Bütül hidroksitoluen (E321) içeriği

PALİGİS bütül hidroksitoluen (E321) içermesine rağmen uygulama yolu nedeniyle uyarı gerekmemektedir.

Propilen glikol içeriği

PALİGİS her dozunda 200 mg/kg'dan az propilen glikol ihtiva eder; yani esasında propilen glikol içermez.

Laktoz içeriği

Eğer daha önceden doktorunuz tarafından bazı şekerlere karşı intoleransınız olduğu söylenmişse bu tıbbi ürünü almadan önce doktorunuzla temasa geçiniz.

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

PALİGİS'i QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar, örn.; sınıf IA antiaritmikler (örn.; kinidin, disopramid) ve sınıf III antiaritmikler (örn.; amiodaron, sotalol), bazı antihistaminikler, diğer bazı antipsikotik ilaçlar ve bazı antimalaryaller (örn.; meflokin) ile birlikte reçete ederken dikkatli olunması önerilir.

PALİGİS'in diğer ilaçları etkileme potansiyeli:

Paliperidonun, sitokrom P-450 izoenzimleri ile metabolize olan ilaçlar ile klinik açıdan önemli farmakokinetik etkileşimlere neden olması beklenmemektedir. *In vitro* çalışmalar paliperidonun CYP1A2 indükleyicisi olmadığını göstermiştir.

Paliperidonun santral sinir sistemi üzerindeki primer etkilerinden dolayı (*Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler*), PALİGİS diğer santral etkili ilaçlar (ör: anksiyolitikler, çoğu antipsikotikler, hipnotikler, opiatlar) ve alkol ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır. Paliperidon, levodopa ve diğer dopamin agonistlerinin etkilerini antagonize edebilir. Bu kombinasyonun gerekli olduğuna karar verilirse, özellikle son evre Parkinson hastalığında her bir tedaviye ilişkin en düşük etkili doz reçete edilmelidir.

Ortostatik hipotansiyonu (*Bkz., Bölüm 4.4*) indüklemeye potansiyelinden dolayı, PALİGİS bu potansiyele sahip başka terapötik ajanlar örn.; diğer antipsikotik ilaçlar, trisiklikler ile birlikte uygulandığında ilave etkiler gözlenebilir.

Paliperidon nöbet eşliğini düşürdüğü bilinen diğer ilaçlar ile birlikte kombine edilirse dikkatli olunması önerilir (yani fenotiyazinler veya butirofenonlar, klozapin, trisiklikler veya SSRI'lar, tramadol, meflokin, vb.).

PALİGİS ve lityum arasında etkileşim çalışması yapılmamıştır fakat farmakokinetik etkileşim olası değildir.

Kararlı durumdaki Paliperidonun (günde bir kez 12 mg) uzatılmış salımlı divalproeks sodyum tabletler (günde bir kez 500 mg ila 2000 mg) ile eşzamanlı uygulanması, valproatın kararlı durum farmakokinetiğini etkilememiştir. PALİGİS'in uzatılmış salımlı divalproeks sodyum tabletler ile eş zamanlı uygulanması paliperidon maruziyetini artırmıştır.

Diğer ilaçların PALİGİS'i etkileme potansiyelleri:

*In vitro* çalışmalar, CYP2D6 ve CYP3A4'ün paliperidon metabolizmasında minimal olarak görev aldığını gösterse de, bu izoenzimlerin, paliperidon metabolizmasında önemli bir rol oynadığına ilişkin *in vitro* veya *in vivo* bulgular yoktur. Oral paliperidonun güçlü bir CYP2D6 inhibitörü olan paroksetinle birlikte uygulanması sonucu paliperidonun farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan belirgin bir etki gözlenmemiştir. *In vitro* çalışmalar paliperidonun bir P-glikoprotein (P-gp) substratı olduğunu göstermiştir.

Günde tek doz PALİGİS'in günde iki kez uygulanan karbamazepin 200 mg ile birlikte uygulanması, paliperidonun ortalama kararlı durum  $C_{maks}$  ve Eğri Altı Alan (EAA) değerlerinde yaklaşık %37'lik bir düşüşe neden olmuştur. Bu düşüş belli bir dereceye kadar, karbamazepin tarafından böbrek P-gp'nin indüksiyonu sonucunda, paliperidonun renal klerensindeki %35'lik artıştan kaynaklanmaktadır. İdrar ile atılan değişmemiş ilaç miktarındaki düşüşün az olması, karbamazepin ile birlikte uygulanma sırasında CYP metabolizması ve paliperidonun biyoyararlanımı üzerindeki etkinin az olduğunu göstermektedir. Karbamazepin dozu yükseldikçe paliperidonun plazma konsantrasyonu daha fazla düşer. Karbamazepine başlanırken, PALİGİS dozu yeniden değerlendirilmeli ve gerekirse artırılmalıdır. Bunun aksine, karbamazepin bırakılırken PALİGİS dozu yeniden değerlendirilmeli ve gerekirse azaltılmalıdır. Tam indüksiyon elde edilmesi 2-3 hafta sürer ve indükleyicinin kesilmesiyle etkisinin azalması benzer bir süre alır. Diğer tıbbi ürünler ya da bitkilerin, örneğin rifampisin ve St John's wort (*Hypericum perforatum*, Sarı kantaron) paliperidon üzerine benzer etkileri olabilir.

Gastrointestinal geçiş zamanını etkileyen tıbbi ürünler (örn. metoklopramid) paliperidonun absorpsiyonunu etkileyebilir.

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

**PALİGİS'in Risperidon ile birlikte kullanımı:**

Paliperidon, risperidonun aktif metaboliti olduğundan ve birlikte kullanımları ilave paliperidon maruziyetine neden olacağından, PALİGİS ile birlikte oral risperidon kullanılması önerilmemektedir.

**PALİGİS'in psikostimülanlarla birlikte kullanımı**

Psikostimülanların (örn., metilfenidat) paliperidon ile birlikte kullanımı, tedavilerin birinde ya da her ikisinde de değişiklik yapıldığında ekstrapiramidal semptomlara yol açabilir (bakınız bölüm 4.4).

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

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

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

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

PALİGİS'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

##### **Gebelik dönemi**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar paliperidonun teratojenik olmadığını göstermiştir, fakat çalışmalarda diğer tip üreme toksisitesi gözlemlenmiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

PALİGİS'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara (paliperidon da dahil) maruz kalan yeni doğanlar, doğumu takiben şiddeti ve süresi değişebilen, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal işaretler/ekstrapiramidal semptomlar) ve/veya ilaç kesilme semptomları açısından risk altındadırlar. Bu semptomlar, ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuar distres veya beslenme bozukluklarını içermektedir. Bu nedenle, yeni doğanlar dikkatle izlenmelidir. PALİGİS, kesin gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Eğer gebelik sırasında kesilmesi gerekli ise bu aniden yapılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Paliperidon anne sütüne geçtiği için emziren kadınlara terapötik dozda uygulandığı takdirde bebek üzerine etki göstermesi muhtemeldir.

PALİGİS emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Klinik olmayan çalışmalarda ilgili herhangi bir etki gözlenmemiştir.

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

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

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları (AİR) baş ağrısı, insomnia, sedasyon/ somnolans, parkinsonizm, akatizi, taşikardi, distoni, tremor, üst solunum yolu enfeksiyonu, anksiyete, sersemlik hali, kilo artışı, bulantı, ajitasyon, kabızlık, kusma, yorgunluk, depresyon, dispepsi, diyare, ağız kuruluğu, diş ağrısı, kas iskelet sistemi ağrıları asteni, hipertansiyon, sırt ağrısı, elektrokardiyogramda OT uzaması ve öksürüktür.

Dozla ilişkili AİR'ler baş ağrısı, sedasyon/ somnolans, parkinsonizm, akatizi, taşikardi, distoni, sersemlik hali, baş dönmesi, tremor, üst solunum yolu enfeksiyonu, dispepsi ve kas iskelet sistemi ağrıları'dır.

Şizoafektif bozukluk çalışmalarında, antidepresanlar ve/veya duygudurum düzenleyiciler ile kombine olarak PALİGİS alan hastaların büyük bölümü PALİGİS monoterapisi alan hastalara oranla daha fazla AİR yaşamışlardır.

Aşağıda verilen tüm ADR'ler klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası verilerde PALİGİS ile tedavi edilen hastalardan bildirilen reaksiyonlardır. Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem Organ Sınıfı	Advers İlaç Reaksiyonları				Bilinmiyor
	Sıklık				
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		bronşit, üst solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit, idrar yolu enfeksiyonu, grip	pnömoni, solunum sistemi enfeksiyonu, sistit, kulak enfeksiyonu, tonsillit	onikomikoz, göz enfeksiyonu, selülit, acarodermatitis	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			beyaz kan hücresi sayısında azalma, trombositopeni, anemi, hematokrit azalması	agranulasitoz <sup>c</sup> , nütropeni, eozinofil sayısında artma	
Bağışıklık sistemi hastalıkları				anafilaktik reaksiyon, hipersensitivite	

Endokrin hastalıklar			hiperprolaktinemi <sup>a</sup>	uygunsuz antidiüretik hormon salgılama <sup>c</sup> , glikozüri	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		kilo alımı, kilo kaybı, iştah artışı, iştah azalması,	diyabetes mellitus <sup>d</sup> , hiperglisemi, bel çevresi kalınlaşması, anoreksi, hipertrigliseride mi	su intoksikasyonu ,diyabetik ketoasidoz <sup>c</sup> , hipoglisemi, polidipsi, hiperkolesterolemi	Hiperinsülinemi
Psikiyatrik hastalıklar	Insomnia <sup>e</sup>	mani, ajitasyon, depresyon, anksiyete	kabus, konfüzyonal durum, libido azalması, anorgazmi, sinirlilik, uyku	uyurgezerlik, katatoni, duygusal küntlük	
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı, parkinsonizm <sup>b</sup> , akatizi <sup>b</sup> , somnolans/sedasyon	distoni <sup>b</sup> , diskinezi <sup>b</sup> , tremor <sup>b</sup> , sersemlik,	Tardif diskinezi, senkop, konvülsiyon <sup>e</sup> , disartri, psikomotor hiperaktivite, postural sersemlik,dikkat bozukluğu, disguzi, hipoestezi, parestezi	nöroleptik malign sendrom, serebral iskemi, uyaranlara yanıt vermeme <sup>c</sup> , bilinç kaybı, depresif bilinç durumu <sup>c</sup> , diyabetik koma <sup>c</sup> , denge bozukluğu, anormal koordinasyon, baş titubasyonu <sup>c</sup>	

Göz hastalıkları		bulanık görme	fotofobi, konjunktivit, göz kuruluğu	glokom , göz hareket bozukluğu <sup>c</sup> , göz kayması <sup>c</sup> , fotofobi, göz yaşarmasında artma, oküler hiperemi, İntraoperatif Floppy İris Sendromu (IFIS)	
Kulak ve iç kulak hastalıkları			vertigo, kulak çınlaması, kulak ağrısı		
Kardiyak hastalıklar		atrioventrikül er blok, iletim bozukluğu, taşikardi, bradikardi, elektrokardiyogramda QT uzaması	sinüs aritmisi, normal olmayan elektrokardiyogram palpasyonlar	atriyal fibrilasyon, postural ortostatik taşikardi sendromu <sup>c</sup>	
Vasküler hastalıklar		ortostatik hipotansiyon, hipertansiyon	hipotansiyon	pulmoner emboli , venöz tromboz, iskemi, kızarma	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		öksürük, burun tıkanıklığı faringolarin geal ağrı,	dispne, hırıltılı solunum, burun kanaması	uyku apnesi sendromu, hiperventilasyon pnömoni aspirasyon , solunum sistemi tıkanıklığı, disfoni	pulmoner konjesyon

Gastrointestinal hastalıklar		kusma, abdominal ağrı, abdominal rahatsızlık, diyare, bulantı, konstipasyon, diş ağrısı, dispepsi, ağız kuruluğu	şişmiş dil gastroenterit, disfaji, midede veya bağırsakta gaz birikimi	pankreatit <sup>c</sup> , bağırsak tıkanıklığı, ileus, fekal enkontinans, fekalom, dudak iltihabı (şilit)	
Hepato-biliyer hastalıklar		transaminaz artışı	gama-glutamiltransferaz artışı, hepatik enzim	sarılık	
Deri ve deri altı doku hastalıkları		döküntü, kaşıntı	ürtiker, alopesi, egzama, akne	Anjiyoödem, ilaç döküntüsü <sup>c</sup> , hiperkeratoz, kuru cilt, eritem, deride renk değişikliği, seboreik dermatit, kepek	
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		sırt ağrısı, Kas-iskelet ağrısı, artralji	kan kreatin fosfokinaz düzeyinde artış, kas spazmları, eklem sertliği, eklem şişliği, kas zayıflığı, boyun ağrısı	rabdomiyoliz <sup>c</sup> , duruş anormalliği <sup>c</sup>	
Böbrek ve idrar hastalıkları			idrara tutamama, pollaküri, idrar retansiyonu, diz		
Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları				neonatal ilaç yoksunluk sendromu (Bkz Bölüm 4.6) <sup>c</sup>	

Üreme sistemi ve meme hastalıkları		amenore	erektile disfonksiyon, boşalma bozukluğu, menstrüel bozukluk <sup>e</sup> , galaktore, seksüel disfonksiyon, meme ağrısı, meme rahatsızlığı	priapizm <sup>c</sup> , gecikmiş menstrüasyon, jinekomasti, meme dolgunluğu, meme akıntısı, meme büyümesi <sup>c</sup> , vajinal akıntı	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		asteni, yorgunluk, yüksek ateş	yüzde ödem, ödem <sup>c</sup> , titreme, vücut sıcaklığında artış, anormal yürüme, susama, göğüs ağrısı, göğüs rahatsızlığı, halsizlik	hipotermi <sup>c</sup> , vücut sıcaklığında azalma <sup>c</sup> , endürasyon <sup>c</sup> , ilaç yoksunluk sendromu <sup>c</sup> ,	
Yaralanma ve zehirlenme			düşme		

<sup>a</sup>Aşağıdaki 'Hiperprolaktinemi' bölümüne bakınız.

<sup>b</sup>Aşağıdaki 'Ekstrapiramidal semptomlar' bölümüne bakınız.

<sup>c</sup> PALİGİS klinik çalışmalarda gözlenmeyen fakat paliperidon ile pazarlama sonrası deneyimde görülen.

<sup>d</sup>Plasebo-kontrollü çalışmalarda, PALİGİS ile tedavi edilen kişilerde diyabet, plasebo grubunda % 0 oran ile karşılaştırılırsa 0.05% oranında bildirilmiştir. Tüm klinik çalışmalardan elde edilen toplam insidans PALİGİS ile tedavi edilen kişilerde % 0.14 olmuştur.

<sup>e</sup>insomnia: Uykuya dalma ve sürdürme güçlüğü, konvülsiyon: grand mal konvülsiyon; Ödem: genel ödem, periferik ödem, gıda bırakan ödem. Adet bozukluğu: düzensiz adet, oligomenore

Risperidon formülasyonları ile belirlenen istenmeyen etkiler

Paliperidon risperidonun aktif metabolitidir; Bu nedenle bu bileşiklerin (oral ve enjektabl formülasyonların ikisi de dahil olmak üzere) advers etki profilleri birbiri ile ilişkilidir.

Yukarıdaki advers etkilere ek olarak, aşağıdaki advers etkiler PALİGİS ile oluşması

beklenen ve risperidon ürünlerinin kullanımı ile oluşan etkiler olarak not edilmiştir.

Psikiyatrik bozukluklar: uyku ile ilişkili yeme bozukluğu

Sinir sistemi bozuklukları: serebrovasküler

hastalıklar Göz hastalıkları: Floppy iris sendromu

(intraoperative)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar: Raller

Bazı advers etkilerin açıklanması

Ekstrapiramidal semptomlar (EPS)

Şizofreni çalışmalarında, plasebo ve PALİGİS'in 3 ve 6 mg dozları arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. PALİGİS'in daha yüksek dozlarında (9 ve 12 mg) doz ile ilişki gözlenmiştir. EPS şizoafektif bozukluk çalışmalarında, dozla tam kesin bir ilişki olmaksızın bütün doz gruplarında plaseboya oranla daha yüksek görülmüştür.

EPS, toplu analizin sonucunda aşağıdaki semptomları içerir. Bunlar, parkinsonizm (tükürük hipersekresyonu, kas-iskelet sertliği, parkinsonizm, salya artışı, dışıçark bulgusu, bradikinezi, hipokinezi, maske yüz, kas gerginliği, akinezi, ense sertliği, kas sertliği, parkinson yürüyüşü, anormal glabellar refleksi, parkinsona özgü istirahat tremoru), akatizi (akatizi, huzursuzluk, hiperkinezi, ve huzursuz bacak sendromu), diskinezi (diskinezi, kas çekilmesi koreoatetoz, atetoz ve kas seyirmesi), distoni (distoni, hipertoni, tortikollis, istemsiz kas kasılmaları, kas kontraktürü, blefarospazm, okülojiri, dil felci, yüz spazmı, laringospazm, miyotoni, opistotonus, orofaringeal spazm, plörototonus, dil spazm ve trismus) ve tremordur. Semptomların, mutlak bir ekstrapiramidal kökene sahip olmayan daha geniş bir spektrumu olduğuna dikkat edilmelidir.

Kilo alımı

Şizofreni klinik çalışmalarında %7 ve üzerinde kilo alım kriterini karşılayan hastaların yüzdesi karşılaştırılmış ve kilo alım sıklığında plasebo ile karşılaştırıldığında PALİGİS 3 ve 6 mg için benzer bir sıklık PALİGİS 9 mg ve Paliperidon 12 mg için ise daha yüksek bir sıklık görülmüştür.

Adolesan hastalar PALİGİS ile tedavi edilirken, kilo alımı, normal gelişimle beklenene karşı değerlendirilmelidir. Bu popülasyonda beklenen normal gelişimle birlikte açık etiketli çalışmada PALİGİS'e medyan maruz kalma süresi göz önünde bulundurulduğunda (182 gün), normatif verilere göre standartlaştırılmış puanların değerlendirmesi, kilo değişimlerinde klinik açıdan daha ilgili bir ölçüm verir. Kiloya yönelik standartlaştırılmış puanda açık etiketli başlangıç düzeyinden son noktaya ortalama değişiklik 0,1 olmuştur (medyan normatif verinin %4 üzeri). Normatif verilerin karşılaştırılmasına dayalı olarak, bu değişiklikler klinik açıdan anlamlı kabul edilmemiştir.

Şizoafektif bozukluğu olan ve PALİGİS ile tedavi edilen yetişkin hastalarda (%5) %7 ve üzerinde kilo alımı, plasebo alan hastalar (%1) ile karşılaştırıldığında daha yüksek orandadır.

Yüksek ve düşük doz grubunun incelendiği çalışmada, %7 ve üzerinde kilo alımı düşük doz grubunda (3-6 mg) %3, yüksek doz grubunda (9-12 mg) %7 ve plasebo grubunda %1'dir.

### Hiperprolaktinemi

Şizofreni klinik çalışmalarında PALİGİS alan deneklerin % 67'sinde serum prolaktin düzeyinde artış gözlenmiştir. Prolaktin düzeylerinde artışı düşündürebilecek advers olaylar (örn.; amenore, galaktore, jinekomasti, menstrüal bozukluklar) genel olarak deneklerin %2'sinde bildirilmiştir. Serum prolaktin konsantrasyonlarında maksimum ortalama artış genellikle tedavinin 15. gününde gözlenmiş, fakat çalışma sonunda başlangıç düzeyinin üstünde kalmıştı.

### Yaşlılar

Şizofreni hastalığı olan yaşlılarda yürütülen bir çalışmada, güvenlilik profili yaşlı olmayan hastalar ile benzerdir. PALİGİS, demansı olan yaşlı hastalarda çalışılmamıştır. Diğer bazı atipik antipsikotikler ile birlikte yürütülen klinik çalışmalarda, ölüm ve serebrovasküler olay riskinde artış bildirilmiştir. (Bkz. Bölüm 4.4).

### Sınıf etkileri

Antipsikotik kullanımı ile uzamış QT, ventriküler aritmiler (ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi), aniden açıklanamayan ölüm, kalp durması ve Torsade de pointes görülebilir. Pulmoner embolizm ve derin ven trombozu vakaları da dahil olmak üzere, antipsikotik ilaçlarla venöz tromboembolik olay bildirilmiştir-Sıklık bilinmemektedir.

Paliperidon, risperidonun aktif metabolitidir. Risperidonun güvenlilik profili uygun olabilir.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

#### Pediyatrik popülasyon

#### Güvenlilik profili özeti

12 yaş ve üzeri adolesan şizofreni hastalarında paliperidon uzatılmış salımlı tabletlerle yapılan bir kısa süreli ve iki uzun süreli çalışmada, yetişkinlerdekine benzer bir genel güvenlilik profili görülmüştür. PALİGİS'e maruz kalan birleştirilmiş adolesan şizofreni popülasyonunda (12 yaş ve üzeri, N = 545) istenmeyen etkilerin sıklığı ve tipi, PALİGİS alan adolesanlarda PALİGİS alan yetişkinlere göre daha sık (ve plasebodan daha sık) rapor edilen aşağıdaki AİR'ler dışında benzer olmuştur: adolesanlarda sedasyon/somnolans, parkinsonizm, ağırlık artışı, üst solunum yolu enfeksiyonu, akatizi ve tremor çok yaygın olarak ( $\geq 1/10$ ) ; karın ağrısı, galaktore, jinekomasti, akne, dizartri, gastroenterit, epistaksi, kulak enfeksiyonu, kandaki trigliserid seviyesinde artış ve vertigo yaygın olarak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) rapor edilmiştir.

#### Ekstrapiramidal Belirtiler (EPS)

Kısa süreli, plasebo kontrollü, sabit doz adolesan çalışmasında, EPS insidansı tüm PALİGİS dozları için plaseboya kıyasla daha yüksek olup EPS sıklığı daha yüksek dozlarda artmıştır. Tüm adolesan çalışmalarında, EPS her bir PALİGİS dozu için yetişkinlere göre adolesanlarda daha yaygın görülmüştür.

Kısa süreli plasebo kontrollü sabit doz adolesan çalışmasında, plasebo ile tedavi edilen hastalara (%2) kıyasla PALİGİS ile tedavi edilen hastaların daha büyük bir bölümünde (doza bağlı olarak %6-19)  $\geq$ %7 oranında vücut ağırlığı artışı meydana gelmiştir. Belirgin bir doz ilişkisi görülmemiştir. İki yıllık uzun dönemli çalışmada, çift kör ve açık etiketli çalışmalarda PALİGİS'e maruz kalan hastalarda hafif kilo artışı (4,9 kg) bildirilmiştir.

Adolesanlarda, kilo alımı normal büyümeyle beklenen kilo alımına karşı değerlendirilmelidir.

### Prolaktin

Adolesan şizofreni hastalarında PALİGİS'in en fazla 2 yıllık açık etiketli tedavi çalışmasında, serum prolaktin yüksekliği insidansı kadınlarda %48 ve erkeklerde %60 olmuştur. Prolaktin seviyelerinde artışı düşündürebilecek advers reaksiyonlar (örn. amenore, galaktore, menstrüel bozukluklar, jinekomasti) genel olarak hastaların %9,3'ünde bildirilmiştir.

### Geriatrik popülasyon

Yaşlı şizofreni hastalarında yapılan çalışmada, güvenilirlik profili yaşlı olmayan hastalarda görülen profile benzer olmuştur. PALİGİS demanslı yaşlı hastalarda araştırılmamıştır. Diğer atipik antipsikotikler ile yapılan çalışmalarda, ölüm ve serebrovasküler olay risklerinde artış bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr), e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

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

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

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antipsikotikler

ATC Kodu: N05AX13

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

Etki mekanizması:

Farmakolojik özellikleri geleneksel nöroleptiklerden farklı olan paliperidon, monoamin etkilerini selektif olarak bloke eden bir ajandır. Paliperidon, serotonerjik 5-HT<sub>2A</sub> ve dopaminerjik D<sub>2</sub> reseptörlerine güçlü bir şekilde bağlanır. Paliperidon, aynı zamanda alfa<sub>1</sub> adrenerjik reseptörlerin ve daha az alfa<sub>2</sub> adrenerjik reseptörlerin ve H<sub>1</sub> histaminerjik reseptörlerin antagonisti olarak etki eder. (+)- ve (-)- paliperidon enantiyomerlerinin farmakolojik aktivitesi, kalitatif ve kantitatif olarak benzerdir.

Paliperidon kolinerjik reseptörlere bağlanmaz. Şizofreninin pozitif semptomlarını hafiflettiğine inanılan paliperidon güçlü bir D<sub>2</sub> antagonist olsa da geleneksel nöroleptiklere göre motor fonksiyonları daha az azaltır ve daha az katelepsiye neden olur. Baskın santral serotonin antagonizması, paliperidonun ekstrapiramidal yan etki oluşturma eğilimini azaltabilir.

Klinik Etkililik

Şizofreni

PALİGİS'in şizofreni tedavisindeki etkililiği, şizofreniye yönelik DSM-IV kriterlerini karşılayan bireylerle yapılan üç çok merkezli, plasebo kontrollü, çift körlü, 6 haftalık çalışmada belirlenmiştir. Üç çalışmada birbirinden farklı olan Paliperidon dozları, günde bir defa 3 ile 15 mg arasında değişmiştir. Primer etkililik sonlanım noktası, toplam Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) skorlarında azalma olarak tanımlanmıştır. PANSS; pozitif semptomlar, negatif semptomlar, dezorganize düşünceler, kontrolsüz düşmanlık/heyecan ve anksiyete/depresyonu değerlendirmek için beş faktörden oluşan geçerliliği doğrulanmış çok maddeli bir envanterdir. Paliperidonun test edilen tüm dozları, 4. günde plasebodan ayrılmıştır (p<0.05). Önceden tanımlanmış sekonder sonlanım noktaları Kişisel ve Sosyal Performans (PSP) ölçeğini ve Klinik Global İzlenim - Şiddet (CGI-S) ölçeğini içermiştir. Her üç çalışmada Paliperidon, PSP ve CGI-S'de plaseboya göre üstün olmuştur. Etkililik ayrıca sekonder sonlanım noktası olarak tedavi yanıtının (PANSS Toplam Skorunda  $\geq$  %30 azalma olarak tanımlanır) hesaplanmasıyla da değerlendirilmiştir.

Etkinin sürdürülmesini değerlendirmek üzere tasarlanan uzun süreli bir çalışmada, Paliperidon semptom kontrolünün sürdürülmesi ve şizofreni relapsının geciktirilmesinde plaseboya göre anlamlı ölçüde daha etkili olmuştur. Hastalar akut epizot için Paliperidon(günde bir defa 3 ile 15 mg arasında değişen dozlar) ile 6 hafta boyunca tedavi edilip ekstra 8 hafta boyunca stabilize edildikten sonra, şizofreni semptomlarında relaps yaşayana kadar Paliperidon veya plaseboya devam etmek üzere çift körlü bir şekilde randomize edilmiştir. Çalışma etkililikle ilgili nedenlerden dolayı erken sonlandırılmış,

Paliperidon ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde daha uzun bir relaps süresi göstermiştir (p=0.0053).

#### Şizofreni - Adolesanlar

PALİGİS'in şizofrenisi olan adolesan bireylerdeki etkililiği, 1,5 ile 12 mg/gün doz aralığında sabit dozlu, kiloya dayalı tedavi grubu tasarımının kullanıldığı randomize, çift körlü, paralel gruplu, plasebo kontrollü 6 haftalık bir çalışmada belirlenmiştir. Bireyler 12-17 yaşları arasında olup, Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (K-SADS-PL) kullanılarak doğrulanan tanıyla şizofreniye yönelik DSM-IV kriterlerini karşılamaktadır.

Uygun bireyler dört tedavi grubundan birine rasgele atanmıştır: Plasebo grubu veya Paliperidon Düşük, Orta veya Yüksek doz grupları. Kilosu daha düşük olan adolesanların yüksek doz Paliperidona maruz kalma riskini en aza indirmek için dozlar vücut ağırlığına göre uygulanmıştır. Başlangıç vizitinde kilosu 29 kg ile < 51 kg arasında olan bireyler plasebo veya günde 1,5 mg (Düşük doz), 3 mg (Orta doz) veya 6 mg (Yüksek doz) Paliperidon ve başlangıç vizitinde kilosu en az 51 kg olan bireyler plasebo veya günde 1,5 mg (Düşük doz), 6 mg (Orta doz) veya 12 mg (Yüksek doz) Paliperidon alacak şekilde randomize edilmiştir. Dozlama yemekten bağımsız olarak sabah yapılmıştır.

Etkililik, PANSS kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma, kiloya dayalı tedavi gruplarında 3, 6 ve 12 mg günlük dozlarında verilen Paliperidonun şizofrenisi olan adolesan bireylerdeki etkililiğini kanıtlamıştır. Paliperidonun bu popülasyondaki minimum etkili dozu günde 3 mg olmuştur.

#### Şizoafektif bozukluk

PALİGİS'in (günde bir kez 3 mg - 12 mg) şizoafektif bozukluk tedavisindeki etkililiği, DSM-IV Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme ile doğrulandığı üzere şizoafektif bozukluğa ilişkin DSM-IV kriterlerini karşılayan yaşlı olmayan yetişkin hastalarla yapılan iki plasebo kontrollü 6 haftalık çalışmada belirlenmiştir. Bu çalışmalardan birinde, etkililik iki Paliperidon doz düzeyinden birine atanan 203 bireyde değerlendirilmiştir: Günde bir defa 3 mg'a düşürme seçeneğiyle 6 mg (n = 105) veya 9 mg'a düşürme seçeneğiyle 12 mg (n = 98). Diğer çalışmada, etkililik esnek Paliperidon dozları (günde bir defa 3-12 mg) alan 211 bireyde değerlendirilmiştir. Her iki çalışma, monoterapi olarak veya antidepresan ve/veya duygudurum dengeleyicilerle kombinasyon halinde Paliperidon alan bireyleri içermiştir. Dozlama yemekten bağımsız olarak sabah yapılmıştır. Çalışmalar ABD, Doğu Avrupa, Rusya ve Asya'da gerçekleştirilmiştir.

Etkililik; Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) kullanılarak değerlendirilmiştir.

2 doz düzeyli çalışmada daha yüksek Paliperidon dozu alan grup (9 mg/gün'e düşürme seçeneğiyle 12 mg/gün) ve esnek doz çalışmasındaki Paliperidon grubu (günde 3 ile 12 mg arasında doz, ortalama modal doz günde 8,6 mg) PANSS'de plasebodan üstün olmuştur. 2 doz düzeyli çalışmanın düşük doz grubunda (3 mg/gün'e düşürme seçeneğiyle 6 mg/gün) Paliperidon, PANSS ile ölçülen haliyle plasebodan anlamlı ölçüde farklı olmamıştır.

Her iki çalışmanın sonuçları birleştirildiğinde, PALİGİS monoterapi olarak veya duygudurum

dengeleyiciler ve/veya antidepresanlarla kombinasyon halinde uygulandığında, sonlanım noktasında şizoafektif bozukluk semptomlarını plaseboya göre iyileştirmiştir. Popülasyon alt gruplarının incelemesi cinsiyet, yaş veya coğrafi bölge bazında herhangi bir farklı yanıt verme kanıtı ortaya koymamıştır. Irka göre farklı etkileri araştırmak için yeterli veri bulunmamaktadır.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

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

Paliperidon risperidonun aktif metabolitidir. PALİGİS'in salım özellikleri nedeniyle, hızlı salımlı risperidonda gözlenene kıyasla tepe-vadi dalgalanmaları minimum düzeyde olmaktadır (dalgalanma indeksleri sırasıyla %38 ve %125'tir).

PALİGİS uygulamasını takiben paliperidonun mutlak oral biyoyararlanımı %28'dir.

Paliperidon uzatılmış salımlı tabletin yüksek yağ/yüksek kalori içeren standart öğünle birlikte uygulanmasını takiben,  $C_{maks}$  ve EAA değerleri açlık koşullarında uygulamaya kıyasla % 50-60 oranında artmıştır.

#### Dağılım:

Paliperidon hızla dağılır. Görünür dağılım hacmi 487 L'dir. Paliperidonun plazma protein bağlama kapasitesi %74'tür. Büyük oranda  $\alpha_1$ -asit glikoprotein ve albümine bağlanır.

#### Biyotransformasyon:

*In vivo* olarak dört metabolik yolak tanımlanmıştır; bunların hiçbiri dozun %6.5'inden fazlasını oluşturmamaktadır: Dealkilasyon, hidroksilasyon, dehidrojenasyon ve benzisoksazol bölünmesi. *In vitro* çalışmalar paliperidon metabolizmasında CYP2D6 ve CYP3A4'ün rol oynadığını düşündürmüştü olsa da, bu izozimlerin paliperidon metabolizmasında anlamlı bir rol oynadığına dair herhangi bir *in vivo* kanıt bulunmamaktadır. Popülasyon farmakokinetiği analizlerinde, CYP2D6 substratlarının yavaş ve hızlı metabolizörleri arasında PALİGİS uygulamasından sonra paliperidonun görünür klerensi açısından belirgin bir farklılık gözlenmemiştir. İnsan karaciğer mikrozomlarında yapılan *in vitro* çalışmalar, paliperidonun, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ve CYP3A5'i içeren sitokrom P450 izoenzimleri tarafından metabolize edilen ilaçların metabolizmasını büyük ölçüde inhibe etmediğini göstermiştir.

### Eliminasyon:

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

Paliperidonun terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 23 saattir.

*In vitro* çalışmalar, paliperidonun bir P-gp substratı olduğunu ve yüksek konsantrasyonlarda P-gp'nin zayıf bir inhibitörü olduğunu göstermiştir. *In vivo* veriler yoktur ve klinik ilişki bilinmemektedir.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Irk:

Popülasyon farmakokinetiği analizleri, PALİGİS uygulamasını takiben paliperidonun farmakokinetiğinde ırka bağlı farklılık göstermemiştir.

#### Cinsiyet:

PALİGİS uygulamasını takiben paliperidon görünür klerensi kadınlarda erkeklerden yaklaşık %19 azdır. Bu fark büyük oranda erkeklerle kadınlar arasında yağ dışı vücut kütlesi ve kreatinin klerensi açısından gözlenen farklarla açıklanmaktadır.

#### Sigara kullanım durumu:

İnsan karaciğer enzimlerinin kullanıldığı *in vitro* çalışmalara göre paliperidon bir CYP1A2 substratı değildir; dolayısıyla sigara kullanımının paliperidon farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamalıdır. Popülasyon farmakokinetik analizleri, sigara kullananlarda kullanmayanlara kıyasla paliperidon için biraz daha düşük bir maruziyet göstermiştir. Farkın klinik ile ilgili olmadığı düşünülmektedir.

#### Karaciğer yetmezliği:

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

#### Böbrek yetmezliği:

Paliperidon eliminasyonu, böbrek fonksiyonunun azalması ile azalır. Paliperidonun toplam klerensi bozulmuş böbrek fonksiyonu olan hastalarda hafif böbrek yetmezliğinde % 32

(CrCl:50 - <80 ml/dakika), orta böbrek yetmezliğinde %64 (CrCl:30 - <50ml/dakika) ve ağır böbrek yetmezliğinde %71 (CrCl: <30ml/dakika) azalmıştır. Paliperidonun ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü normal böbrek fonksiyonlu (CrCl $\geq$  80 ml/dakika) deneklerde 23 saat ile kıyaslandığında, hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla 24, 40 ve 51 saattir.

#### Adolesanlarda:

Adolesan hastalardaki paliperidon sistemik maruziyeti yetişkin hastalardaki ile karşılaştırılabilir seviyededir. 51 kg'ın altındaki adolesanlarda, 51 kg'dan daha ağır olan adolesanlara oranla %23 daha fazla maruziyet gözlenmiştir; fakat bu durum klinik açıdan göz ardı edilebilir. Sadece yaş ise tek başına paliperidon maruziyetini etkilememiştir.

#### Yaşlılarda:

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

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Paliperidon, sıçan ve köpeklerde, tekrarlanan-doza toksisitesi çalışmaları sedasyon ve meme bezlerinde, genital organlarda prolaktin aracılı etkiler gibi temel farmakolojik etkiler göstermiştir. Paliperidon sıçan ve tavşanlarda teratojen değildir. Sıçanlarda ve insanlarda yaygın olarak paliperidona dönüştürülen oral risperidon ile sıçan üreme çalışmalarında, doğum ağırlığı ve yavruların hayatta kalması üzerinde advers etkiler görülmüştür. Gebe hayvanlara uygulandığında diğer dopamin antagonistleri, öğrenme ve yavrularda motor gelişimi üzerinde olumsuz etkilere neden olmuştur. Paliperidon genotoksik değildir. Sıçanlarda ve farelerde risperidonun oral karsinogenesis çalışmaları, hipofiz bezi adenomlarında artış (farelerde), pankreas endokrin adenomlarında artış (sıçanlarda) ve meme bezi adenomlarında (her iki türde de) artış gözlenmiştir. Bu artış uzatılmış dopamin D<sub>2</sub> antagonizması ve hiperprolaktinemi ile ilgili olabilir. Kemirgenlerde bu tümör bulgularının insan riski ile ilişkisi bilinmemektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Mikrokristalin selüloz 102  
Hipromelloz 2208  
Amonyum metakrilat kopolimer tip B  
Sodyum lauril sülfat  
Bütül hidroksi toluen(E321)  
Etanol %96  
Magnezyum stearat  
Opadry II white OY-LS-28908  
Amonyum metakrilat kopolimer tip A

Opadry II beige 32K270000  
Metakrilik Asit- Etil Akrlat Kopolimer  
Propilen glikol  
Saf su

#### Opadry II White OY-LS-28908 İçeriği

Titanyum dioksit  
Laktoz monohidrat(sığır kaynaklı)  
HPMC 2910/Hipromelloz  
Makrogol/ PEG

#### Opadry II Beige 32K270000 İçeriği

Titanyum dioksit  
HPMC 2910/Hipromelloz  
Laktoz monohidrat(sığır kaynaklı)  
Triasetin  
Talk  
Kırmızı demir oksit  
Sarı demir oksit

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

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

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

### **6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriği**

Karton kutuda 7 tableten oluşun 4 adet blister şeklinde kullanıma sunulmaktadır.

PVC/PE/PVD-AL blister

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

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

#### ***Ruhsat sahibi:***

Farma-Tek İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.  
Ümraniye/İstanbul

### **7. RUHSAT NUMARASI**

2020/196

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

İlk ruhsat tarihi: 10.09.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

**9. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:**