

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INVEGA 3 mg compresse a rilascio prolungato  
INVEGA 6 mg compresse a rilascio prolungato  
INVEGA 9 mg compresse a rilascio prolungato  
INVEGA 12 mg compresse a rilascio prolungato

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 3 mg di paliperidone.  
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 6 mg di paliperidone.  
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 9 mg di paliperidone.  
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 12 mg di paliperidone.

Eccipienti con effetto noto:  
ogni compressa da 3 mg contiene 13,2 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato

Compresse bianche a tre strati a forma di capsula di 11 mm di lunghezza e 5 mm di diametro con la scritta "PAL 3"

Compresse beige a tre strati a forma di capsula di 11 mm di lunghezza e 5 mm di diametro con la scritta "PAL 6"

Compresse rosa a tre strati a forma di capsula di 11 mm di lunghezza e 5 mm di diametro con la scritta "PAL 9"

Compresse gialle a tre strati a forma di capsula di 11 mm di lunghezza e 5 mm di diametro con la scritta "PAL 12"

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

INVEGA è indicato per il trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti a partire dai 15 anni di età.

INVEGA è indicato per il trattamento del disturbo schizoaffettivo negli adulti.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Schizofrenia (adulti)*

La dose raccomandata di INVEGA per il trattamento della schizofrenia negli adulti è di 6 mg in un'unica somministrazione giornaliera, da assumere la mattina. Non è necessaria titolazione della dose iniziale. Alcuni pazienti potrebbero trarre beneficio da dosi maggiori o minori, all'interno dell'intervallo raccomandato, compreso tra 3 mg e 12 mg, sempre da assumersi una volta al giorno. La variazione del dosaggio, se indicata, deve essere effettuata solamente a seguito di rivalutazione clinica. Quando sono indicati aumenti del dosaggio, si raccomanda di procedere con incrementi di 3 mg al giorno e generalmente devono avvenire ad intervalli superiori ai 5 giorni.

### *Disturbo schizoaffettivo (adulti)*

La dose raccomandata di INVEGA per il trattamento del disturbo schizoaffettivo negli adulti è di 6 mg in un'unica somministrazione giornaliera, da assumere la mattina. Non è necessaria titolazione della dose iniziale. Alcuni pazienti potrebbero trarre beneficio da dosi maggiori, all'interno dell'intervallo raccomandato, compreso tra 6 mg e 12 mg, sempre da assumersi una volta al giorno. La variazione del dosaggio, se indicata, deve essere effettuata solamente a seguito di rivalutazione clinica. Quando sono indicati aumenti del dosaggio, si raccomanda di procedere con incrementi di 3 mg al giorno e generalmente devono avvenire ad intervalli superiori ai 4 giorni.

### *Passaggio ad altri farmaci antipsicotici*

Non esistono raccolte sistematiche di dati relative specificamente al passaggio di pazienti da INVEGA ad altri farmaci antipsicotici. A causa dei differenti profili farmacodinamici e farmacocinetici dei diversi farmaci antipsicotici è necessaria la supervisione del medico quando il passaggio ad un altro antipsicotico è considerato clinicamente appropriato.

### *Anziani*

La dose raccomandata per i pazienti anziani con funzionalità renale nella norma ( $\geq 80$  mL/min) è la stessa degli adulti in condizioni di funzionalità renale normale. Tuttavia, poiché negli anziani la funzionalità renale può essere ridotta, può essere necessario aggiustare la dose in base al quadro di funzionalità renale del paziente (vedere sotto: Pazienti con compromissione renale). INVEGA deve essere usato con cautela nei pazienti anziani affetti da demenza in presenza di fattori di rischio per ictus (vedere paragrafo 4.4). La sicurezza e l'efficacia di INVEGA non sono state studiate nei pazienti di età superiore ai 65 anni con disturbo schizoaffettivo.

### *Pazienti con compromissione epatica*

Non è richiesta alcuna variazione del dosaggio nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Poiché INVEGA non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica grave, si raccomanda cautela in tali pazienti.

### *Pazienti con compromissione renale*

Per i pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da  $\geq 50$  a  $< 80$  mL/min), la dose iniziale raccomandata è di 3 mg una volta al giorno. Questa dose può essere aumentata a 6 mg una volta al giorno sulla base della risposta clinica e della tollerabilità.

Per i pazienti con compromissione renale da moderata a grave (clearance della creatinina da  $\geq 10$  a  $< 50$  mL/min), la dose iniziale raccomandata di INVEGA è di 3 mg a giorni alterni, dose che può essere aumentata a 3 mg al giorno a seguito di rivalutazione clinica. Poiché INVEGA non è stato studiato in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 10 mL/min, non se ne raccomanda l'uso in questi pazienti.

### *Popolazione pediatrica*

Schizofrenia: la dose iniziale raccomandata di INVEGA per il trattamento della schizofrenia negli adolescenti a partire dai 15 anni di età è di 3 mg una volta al giorno, somministrata al mattino.

Adolescenti di peso  $< 51$  kg: la dose massima giornaliera raccomandata di INVEGA è di 6 mg.

Adolescenti di peso  $\geq 51$  kg: la dose massima giornaliera raccomandata di INVEGA è di 12 mg.

L'aggiustamento del dosaggio, se indicato, deve avvenire solo dopo una rivalutazione clinica basata sulla necessità individuale del paziente. Quando sono indicati aumenti del dosaggio, sono raccomandati incrementi di 3 mg/giorno e generalmente devono avvenire ad intervalli di 5 o più giorni. Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di INVEGA nel trattamento della schizofrenia negli adolescenti di età compresa tra 12 e 14 anni. I dati attualmente disponibili sono riportati nel paragrafo 4.8 e 5.1 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di INVEGA nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Disturbo schizoaffettivo: la sicurezza e l'efficacia di INVEGA nel trattamento del disturbo schizoaffettivo in pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni non sono state studiate o stabilite. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di INVEGA nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

### *Altri gruppi speciali*

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di INVEGA in base al sesso, alla razza o nel caso di pazienti fumatori.

### Metodo di somministrazione

INVEGA è destinato alla somministrazione orale. La compressa deve essere deglutita intera con un liquido, non deve essere masticata, divisa né frantumata. Il principio attivo è contenuto in un involucro non assorbibile ideato per rilasciarlo in modo controllato. L'involucro e i suoi principali componenti insolubili sono eliminati dal corpo; i pazienti non devono preoccuparsi se notano occasionalmente nelle feci qualcosa di simile ad una compressa.

La somministrazione di INVEGA deve avvenire sempre nelle stesse condizioni di assunzione di cibo (vedere paragrafo 5.2). Al paziente deve essere spiegato che INVEGA va assunto sempre in stato di digiuno o sempre con la colazione e di non alternare l'assunzione tra lo stato di digiuno e quello a stomaco pieno.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, a risperidone, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

I pazienti con disturbo schizoaffettivo trattati con paliperidone devono essere monitorati attentamente per un potenziale passaggio dai sintomi maniacali a quelli depressivi.

### Intervallo QT

È necessaria cautela nel somministrare INVEGA ai pazienti con disturbi cardiovascolari noti o con una storia familiare di prolungamento dell'intervallo QT e in caso di uso concomitante di altri farmaci ritenuti in grado di prolungare l'intervallo QT.

### Sindrome neurolettica maligna

In associazione all'utilizzo di paliperidone, è stata riportata la Sindrome Neurolettica Maligna (SNM), caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità del Sistema Nervoso Autonomo, alterazioni dello stato di coscienza e livelli sierici elevati di creatinfosfochinasi. Ulteriori manifestazioni cliniche possono includere mioglobinuria (rhabdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Se un paziente mostra segni o sintomi indicativi della SNM bisogna sospendere il trattamento con qualsiasi antipsicotico, incluso INVEGA.

### Discinesia tardiva/sintomi extrapiramidali

I farmaci con azione antagonista sui recettori dopaminergici sono stati associati all'induzione di discinesia tardiva caratterizzata da movimenti ritmici e involontari soprattutto della lingua e/o del viso. Qualora si manifestassero i segni e i sintomi della discinesia tardiva si deve considerare l'opportunità di sospendere qualsiasi antipsicotico, incluso INVEGA.

Si richiede cautela nei pazienti che assumono entrambi, psicostimolanti (ad es. metilfenidato) e paliperidone in concomitanza, poiché i sintomi extrapiramidali possono emergere quando si apportano aggiustamenti alla dose di uno o entrambi i farmaci. Si raccomanda la sospensione graduale del trattamento con stimolanti (vedere paragrafo 4.5).

### Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi

Sono stati segnalati eventi di leucopenia, neutropenia e agranulocitosi con l'utilizzo di antipsicotici, incluso INVEGA. Durante la sorveglianza post-marketing l'agranulocitosi è stata segnalata molto raramente (< 1/10 000 pazienti). I pazienti con una storia clinicamente significativa di bassa conta di globuli bianchi (WBC) o con una leucopenia/neutropenia farmaco indotta devono essere monitorati durante i primi mesi di terapia e deve essere presa in considerazione una interruzione di INVEGA al

primo segno di diminuzione della WBC clinicamente significativo in assenza di altri fattori causali. I pazienti con una neutropenia clinicamente significativa devono essere monitorati attentamente per febbre o altri sintomi o segni di infezione e trattati tempestivamente qualora si presentassero tali sintomi o segni. I pazienti con grave neutropenia (conta assoluta dei neutrofili  $< 1 \times 10^9/L$ ) devono interrompere INVEGA e il loro WBC deve essere seguito fino alla risoluzione.

#### Iperglicemia e diabete mellito

Durante il trattamento con paliperidone sono stati segnalati iperglicemia, diabete mellito ed esacerbazione di un diabete preesistente. In alcuni casi è stato segnalato un precedente aumento del peso corporeo che potrebbe essere un fattore di predisposizione. L'associazione con chetoacidosi è stata segnalata molto raramente e raramente con coma diabetico. Si consiglia un appropriato monitoraggio clinico in conformità alle linee guida utilizzate per gli antipsicotici. Pazienti trattati con qualsiasi antipsicotico atipico, compreso INVEGA, devono essere monitorati per i sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e pazienti con diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per valutare un peggioramento del controllo glicemico.

#### Aumento del peso

Durante l'uso di INVEGA è stato segnalato un significativo aumento del peso corporeo. Il peso deve essere valutato regolarmente.

#### Iperprolattinemia

Studi in colture cellulari suggeriscono che la crescita cellulare nei tumori mammari umani può essere stimolata dalla prolattina. Sebbene negli studi clinici ed epidemiologici non sia stata finora dimostrata una chiara associazione con la somministrazione di antipsicotici, si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi medica rilevante. Paliperidone deve essere utilizzato con cautela in pazienti con possibili tumori prolattina-dipendenti.

#### Ipotensione ortostatica

Paliperidone può indurre ipotensione ortostatica in alcuni pazienti a causa della sua azione alfa-bloccante. In base ai dati aggregati raccolti dalle 3 sperimentazioni cliniche condotte con INVEGA, controllate con placebo, della durata di 6 settimane a dosaggio fisso (3, 6, 9 e 12 mg), l'ipotensione ortostatica è stata riportata dal 2,5% dei soggetti trattati con INVEGA, contro lo 0,8% dei soggetti trattati con placebo. INVEGA deve essere somministrato con cautela a pazienti con malattie cardiovascolari note (ad es. scompenso cardiaco, infarto del miocardio o ischemia miocardica, difetti della conduzione), malattia cerebrovascolare o condizioni che predispongono il paziente all'ipotensione (come la disidratazione e l'ipovolemia).

#### Convulsioni

INVEGA deve essere somministrato con cautela a pazienti con anamnesi di convulsioni o altre condizioni che potrebbero abbassare la soglia convulsiva.

#### Potenziale ostruzione gastrointestinale

Poiché le compresse di INVEGA non sono deformabili e non mutano sostanzialmente forma nel tratto gastrointestinale, INVEGA non deve essere generalmente somministrato a pazienti con grave restringimento gastrointestinale preesistente (patologico o iatrogeno) o a pazienti con disfagia o con serie difficoltà nella deglutizione delle compresse. Sono stati riportati rari casi di sintomi ostruttivi in pazienti con restringimenti noti in associazione all'ingestione di farmaci in formulazioni non deformabili a rilascio controllato. Per la tipologia a rilascio controllato della forma farmaceutica, INVEGA deve essere usato solo da pazienti in grado di deglutire la compressa intera.

#### Condizioni cliniche caratterizzate da riduzione del tempo di transito gastrointestinale

Le condizioni che generano una riduzione del tempo di transito gastrointestinale, ad es. malattie associate a diarrea cronica grave, possono causare una riduzione dell'assorbimento di paliperidone.

#### Compromissione renale

Le concentrazioni plasmatiche di paliperidone sono aumentate nei pazienti con compromissione renale e potrebbe, quindi, rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio in alcuni pazienti (vedere

paragrafi 4.2 e 5.2). Non sono disponibili dati relativi a pazienti con clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min. Paliperidone non deve essere somministrato a tali pazienti.

#### Compromissione epatica

Non sono disponibili dati relativi a pazienti con compromissione epatica grave (classe C secondo la classificazione Child-Pugh). Si raccomanda cautela in caso di somministrazione di paliperidone a tali pazienti.

#### Pazienti anziani affetti da demenza

INVEGA non è stato studiato nei pazienti anziani affetti da demenza. L'esperienza di risperidone viene considerata valida anche per paliperidone.

#### *Mortalità globale*

In una meta-analisi di 17 sperimentazioni cliniche controllate, i pazienti anziani affetti da demenza trattati con altri antipsicotici atipici, inclusi risperidone, aripiprazolo, olanzapina e quetiapina, mostravano un rischio di mortalità maggiore rispetto al placebo. Fra quelli trattati con risperidone, la mortalità è stata del 4% rispetto al 3,1% del placebo.

#### *Reazioni avverse cerebrovascolari*

In studi clinici randomizzati, placebo-controllati condotti su pazienti dementi trattati con alcuni antipsicotici atipici, inclusi risperidone, aripiprazolo ed olanzapina, è stato osservato un rischio circa tre volte maggiore di reazioni avverse cerebrovascolari. Il meccanismo alla base dell'aumento del rischio non è noto. INVEGA deve essere usato con cautela nei pazienti anziani con demenza che presentano fattori di rischio per stroke.

#### Morbo di Parkinson e demenza con corpi di Lewy

I medici devono ponderare rischi e benefici nel prescrivere INVEGA a pazienti affetti da morbo di Parkinson o demenza con corpi di Lewy (DLB), poiché entrambi i gruppi di pazienti potrebbero essere soggetti ad un rischio maggiore di insorgenza della Sindrome Neurolettica Maligna o potrebbero mostrare una maggiore sensibilità agli antipsicotici. Le manifestazioni di tale maggiore sensibilità possono includere confusione, ottundimento, instabilità posturale con frequenti cadute, oltre a sintomi extra-piramidali.

#### Priapismo

È stato riportato che i farmaci antipsicotici (compreso risperidone) con effetti di blocco  $\alpha$ -adrenergico inducono priapismo. Durante la sorveglianza post-marketing è stato riportato priapismo anche con paliperidone, che è il metabolita attivo di risperidone. I pazienti devono essere informati che, qualora il priapismo non si risolva entro 3-4 ore, è opportuno rivolgersi con urgenza al medico.

#### Regolazione della temperatura corporea

Ai farmaci antipsicotici è stata attribuita la compromissione della capacità del corpo di abbassare la temperatura corporea centrale. Si consiglia di prestare attenzione nel prescrivere INVEGA a pazienti che potrebbero essere esposti a condizioni che possono contribuire ad un aumento della temperatura corporea come ad es. esercizio fisico intenso, esposizione a calore estremo, trattamento concomitante con farmaci anticolinergici o a pazienti soggetti a disidratazione.

#### Tromboembolismo venoso

Sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso (TEV) con i farmaci antipsicotici. Spesso i pazienti trattati con farmaci antipsicotici presentano fattori di rischio acquisiti per TEV; pertanto devono essere identificati tutti i possibili fattori di rischio per TEV prima e durante la terapia con INVEGA e devono essere intraprese misure preventive.

#### Effetto antiemetico

Negli studi preclinici con paliperidone è stato osservato un effetto antiemetico. Tale effetto, qualora si verificasse nell'uomo, potrebbe mascherare i segni ed i sintomi del sovradosaggio di alcuni farmaci o di condizioni quali ostruzione intestinale, sindrome di Reye e tumore cerebrale.

Popolazione pediatrica

L'effetto sedativo di INVEGA deve essere strettamente monitorato in questa popolazione. Una modifica dell'orario di assunzione di INVEGA può migliorare l'impatto della sedazione sul paziente.

A causa dei potenziali effetti di una prolungata iperprolattinemia sulla crescita e maturazione sessuale negli adolescenti, deve essere considerata una periodica valutazione clinica dello stato endocrinologico, comprese le misure di altezza, peso, maturazione sessuale, monitoraggio del funzionamento del ciclo mestruale e di altri potenziali effetti correlati alla prolattina.

Durante il trattamento con INVEGA dovrebbe essere regolarmente condotto anche un esame per sintomi extrapiramidali ed altri disturbi del movimento.

Per le specifiche raccomandazioni posologiche nella popolazione pediatrica, vedere paragrafo 4.2.

#### Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera

La sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (IFIS) è stata osservata durante chirurgia della cataratta in pazienti trattati con medicinali ad effetto antagonista sui recettori  $\alpha_1$ -adrenergici, come INVEGA (vedere paragrafo 4.8).

L'IFIS può aumentare il rischio di complicazioni oculari durante e dopo l'operazione. L'uso corrente o passato di medicinali ad effetto antagonista sui recettori  $\alpha_1$ -adrenergici deve essere reso noto al chirurgo oftalmico prima dell'intervento chirurgico. Il potenziale beneficio della sospensione della terapia  $\alpha_1$  bloccante prima dell'intervento di cataratta non è stato stabilito e deve essere valutato rispetto al rischio di interrompere la terapia antipsicotica.

#### Eccipienti

Contenuto di lattosio (*riguarda solo le compresse da 3 mg*)

Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

Contenuto in sodio

Questo medicinale contiene meno 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa quindi è essenzialmente privo di sodio.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Si raccomanda cautela nel prescrivere INVEGA in associazione a farmaci riconosciuti in grado di prolungare l'intervallo QT, come ad es. gli antiaritmici di classe IA (ad es. chinidina, disopiramide), e gli antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo), alcuni antistaminici, alcuni antipsicotici ed alcuni antimalarici (ad es. meflochina).

#### Potenziale capacità di INVEGA di influire su altri farmaci

Non si ritiene che paliperidone possa causare interazioni farmacocinetiche clinicamente significative in associazione a farmaci metabolizzati da isoenzimi del citocromo P-450. Studi *in vitro* indicano che paliperidone non è un induttore dell'attività del CYP1A2.

Considerati gli effetti primari di paliperidone sul sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.8), INVEGA deve essere usato con cautela in combinazione con altri farmaci ad azione centrale, come ad es. gli ansiolitici, la maggior parte degli antipsicotici, gli ipnotici, gli oppiacei etc. o con l'alcool.

Paliperidone potrebbe antagonizzare l'effetto della levodopa e di altri agonisti della dopamina. Se tale combinazione fosse ritenuta necessaria, soprattutto nelle fasi terminali del morbo di Parkinson, si consiglia di prescrivere la dose minima efficace di ciascun trattamento.

A causa del suo potenziale di indurre ipotensione ortostatica (vedere paragrafo 4.4), si potrebbe osservare un effetto additivo quando INVEGA viene somministrato con altri agenti terapeutici che possiedono tale potenziale, ad es. altri antipsicotici o farmaci triciclici.

Si raccomanda cautela nel caso in cui paliperidone venga somministrato in combinazione con altri farmaci ritenuti in grado di abbassare la soglia convulsiva (ad es., fenotiazine o butirrofenoni, clozapina, triciclici o SSRI, tramadolo, meflochina etc.).

Non è stato condotto alcuno studio sull'interazione tra INVEGA e litio, tuttavia è improbabile che si verifichi una interazione farmacocinetica.

La co-somministrazione di INVEGA 12 mg una volta al giorno con compresse a rilascio prolungato di acido valproico + valproato sodico (da 500 mg a 2000 mg una volta al giorno) non ha influenzato la farmacocinetica allo stato stazionario di valproato. La co-somministrazione di INVEGA con compresse a rilascio prolungato di acido valproico + valproato sodico ha aumentato l'esposizione a paliperidone (vedere sotto).

#### Potenziale capacità di altri farmaci di influire su INVEGA

Studi *in vitro* indicano che il CYP2D6 e il CYP3A4 potrebbero essere minimamente coinvolti nel metabolismo di paliperidone, tuttavia non ci sono indicazioni né *in vitro* né *in vivo* che tali isoenzimi svolgano un ruolo significativo nel metabolismo di paliperidone. La somministrazione concomitante di INVEGA con paroxetina, un potente inibitore del CYP2D6, non ha mostrato effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di paliperidone. Studi *in vitro* hanno mostrato che paliperidone è un substrato della glicoproteina P (P-gp).

La co-somministrazione di INVEGA una volta al giorno con carbamazepina 200 mg due volte al giorno ha causato una diminuzione del 37% circa della  $C_{max}$  e della AUC medie allo stato stazionario (*steady state*) di paliperidone. Questa diminuzione è causata, in misura sostanziale, da un aumento del 35% nella clearance renale di paliperidone, probabilmente come risultato dell'induzione della P-gp renale da parte della carbamazepina. Una diminuzione minore della quota di principio attivo escreta imm modificata nelle urine suggerisce un minimo effetto sul metabolismo del CYP o sulla biodisponibilità di paliperidone durante co-somministrazione di carbamazepina. Con dosi più elevate di carbamazepina potrebbero verificarsi diminuzioni più consistenti delle concentrazioni plasmatiche di paliperidone. All'inizio di un trattamento con carbamazepina, la dose di INVEGA deve essere rivalutata ed aumentata se necessario. Viceversa, in caso di interruzione della terapia con carbamazepina, la dose di INVEGA deve essere rivalutata e diminuita se necessario. Sono necessarie 2-3 settimane per ottenere la piena induzione e, a seguito di interruzione del trattamento con l'induttore, l'effetto diminuisce gradualmente in un simile arco di tempo. Altri farmaci o preparati a base di piante medicinali ad azione inducente, quali ad es. rifampicina e l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) potrebbero avere effetti simili su paliperidone.

I farmaci che agiscono sul tempo di transito gastrointestinale, ad es. la metoclopramide, potrebbero influire sull'assorbimento di paliperidone.

La co-somministrazione di una singola dose di INVEGA 12 mg con acido valproico + valproato sodico compresse a rilascio prolungato (due compresse da 500 mg una volta al giorno) ha prodotto un aumento del 50% circa della  $C_{max}$  e della AUC di paliperidone. In caso di co-somministrazione di INVEGA con valproato, dopo valutazione clinica, si deve prendere in considerazione una diminuzione della dose di INVEGA.

#### Uso concomitante di INVEGA con risperidone

Non è raccomandato l'uso concomitante di INVEGA con risperidone orale poiché paliperidone è il metabolita attivo di risperidone e la combinazione dei due potrebbe portare ad un'esposizione aggiuntiva a paliperidone.

#### Uso concomitante di INVEGA con psicostimolanti

L'uso combinato di psicostimolanti (ad es. metilfenidato) con paliperidone può portare a sintomi extrapiramidali quando si apportano modifiche ad uno o ad entrambi i trattamenti (vedere paragrafo 4.4).



## Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non esistono dati adeguati in merito all'uso di paliperidone durante la gravidanza.

In studi condotti sugli animali, paliperidone non si è dimostrato teratogeno, ma sono stati osservati altri tipi di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I neonati esposti agli antipsicotici (incluso paliperidone) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse che includono sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che potrebbero variare in gravità e durata in seguito al parto. Si sono verificate segnalazioni di irrequietezza, ipertonìa, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente. INVEGA non deve essere assunto in gravidanza se non in caso di assoluta necessità. Se fosse necessario interrompere il trattamento durante la gravidanza, l'interruzione non deve essere improvvisa.

### Allattamento

Paliperidone viene escreto nel latte materno in misura tale che in caso di somministrazione di dosi terapeutiche a donne in allattamento sono probabili effetti sul neonato allattato al seno. INVEGA non deve essere usato durante il periodo di allattamento.

### Fertilità

Non sono stati osservati effetti rilevanti durante gli studi non-clinici.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Paliperidone può alterare in misura lieve o moderata la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, a causa di effetti potenziali a carico del sistema nervoso e di natura visiva (vedere paragrafo 4.8). Pertanto ai pazienti deve essere consigliato di non guidare o usare macchinari fin quando non sia nota la sensibilità individuale ad INVEGA.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Adulti

#### *Riassunto del profilo di sicurezza*

Le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequentemente riportate nelle sperimentazioni cliniche negli adulti sono state: mal di testa, insonnia, sedazione/sonnolenza, parkinsonismo, acatisia, tachicardia, tremore, distonia, infezione delle alte vie respiratorie, ansia, capogiro, aumento del peso corporeo, nausea, agitazione, costipazione, vomito, affaticamento, depressione, dispepsia, diarrea, secchezza delle fauci, mal di denti, dolore muscoloscheletrico, ipertensione, astenia, dolore alla schiena, prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma e tosse.

Le ADR che sembravano essere correlate alle dosi includevano mal di testa, sedazione/sonnolenza, parkinsonismo, acatisia, tachicardia, distonia, capogiro, tremore, infezione delle alte vie respiratorie, dispepsia e dolore muscoloscheletrico.

Negli studi del disturbo schizoaffettivo, una proporzione maggiore di soggetti nel gruppo totale con INVEGA che stavano ricevendo terapia concomitante con antidepressivi o stabilizzatori dell'umore ha riportato eventi avversi rispetto ai soggetti trattati con INVEGA in monoterapia.

### Tabella delle reazioni avverse

Le ADR che seguono sono state tutte riportate durante le sperimentazioni cliniche e nella fase post-marketing con paliperidone per categorie di frequenza stimata dagli studi clinici di INVEGA negli adulti. Si applicano i seguenti termini e frequenze: *molto comune* ( $\geq 1/10$ ), *comune* (da  $\geq 1/100$  a  $<$

1/10), *non comune* (da  $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), *rara* (da  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), *molto rara* ( $< 1/10\ 000$ ) e *non nota* (non può essere stimata dai dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione sistemica organica	Reazioni avverse da farmaco				
	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non Comune	Rara	Non nota
Infezioni ed infestazioni		bronchite, infezione delle alte vie respiratorie, sinusite, infezione delle vie urinarie, influenza	polmonite, infezione del tratto respiratorio, cistite, infezione dell'orecchio, tonsillite	infezione dell'occhio, onicomicosi, cellulite, dermatite da acari	
Patologie del sistema emolinfopoietico			diminuzione della conta dei globuli bianchi, trombocitopenia, anemia, diminuzione dell'ematocrito	agranulocitosi <sup>c</sup> , neutropenia, aumento della conta degli eosinofili	
Disturbi del sistema immunitario				reazione anafilattica, ipersensibilità	
Patologie endocrine			iperprolattinemia <sup>a</sup>	secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico <sup>c</sup> , presenza di glucosio nelle urine	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		aumento di peso, aumento dell'appetito, diminuzione di peso, diminuzione dell'appetito	diabete mellito <sup>d</sup> , iperglicemia, aumento della circonferenza addominale, anoressia, aumento dei trigliceridi nel sangue	intossicazione da acqua, chetoacidosi diabetica <sup>e</sup> , ipoglicemia, polidipsia, aumento del colesterolo nel sangue	iperinsulinemia
Disturbi psichiatrici	insonnia <sup>c</sup>	mania, agitazione, depressione, ansia	disturbi del sonno, stato confusionale, diminuzione della libido, anorgasmia, nervosismo, incubi	catatonìa, sonnambulismo, appiattimento affettivo <sup>c</sup>	
Patologie del sistema nervoso	parkinsonismo <sup>b</sup> , acatisia <sup>b</sup> , sedazione/sonnolenza, mal di testa	distonia <sup>b</sup> , capogiri, discinesia <sup>b</sup> , tremore <sup>b</sup>	discinesia tardiva, convulsioni <sup>c</sup> , sincope, iperattività psicomotoria, instabilità posturale, disturbo dell'attenzione, disartria, disgeusia, ipoestesia, parestesia	sindrome neurolettica maligna, ischemia cerebrale, non reattivo agli stimoli <sup>c</sup> , perdita di coscienza, riduzione del livello di coscienza <sup>c</sup> , coma diabetico <sup>c</sup> , disturbi dell'equilibrio, coordinazione anormale, barcollamento <sup>c</sup>	

Patologie dell'occhio		visione offuscata	fotofobia, congiuntivite, secchezza oculare	glaucoma, disturbi del movimento oculare <sup>c</sup> , oculogiro <sup>c</sup> , aumento della lacrimazione, iperemia oculare	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			vertigini, tinnito, dolore auricolare		
Patologie cardiache		blocco atrioventricolare, disturbo della conduzione, prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma, bradicardia, tachicardia	aritmia sinusale, elettrocardiogramma anormale, palpitazioni	fibrillazione atriale, sindrome della tachicardia ortostatica posturale <sup>c</sup>	
Patologie vascolari		ipotensione ortostatica, ipertensione	ipotensione	embolia polmonare, trombosi venosa, ischemia, vampate	
Disturbi respiratori, del torace e del mediastino		dolore faringolaringeo, tosse, congestione nasale	dispnea, respiro sibilante, epistassi	sindrome da apnea del sonno, iperventilazione, polmonite da aspirazione, congestione del tratto respiratorio, disfonia	congestione polmonare
Patologie gastrointestinali		dolore addominale, fastidio addominale, vomito, nausea, costipazione, diarrea, dispepsia, secchezza delle fauci, mal di denti	rigonfiamento della lingua, gastroenterite, disfagia, flatulenza	pancreatite <sup>c</sup> , ostruzione intestinale, ileo, incontinenza fecale, fecaloma <sup>c</sup> , cheilite	
Patologie epatobiliari		aumento dei livelli di transaminasi	aumento della gamma-glutamilttransferasi, aumento degli enzimi epatici	ittero	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		prurito, rash	orticaria, alopecia, eczema, acne	angioedema, eruzione cutanea da farmaco <sup>c</sup> , ipercheratosi, secchezza cutanea, eritema, alterazione del colore della cute, dermatite seborroica, forfora	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		dolore muscoloscheletrico, dolore alla schiena, artralgia,	creatinfosfochinasi ematica aumentata, spasmi muscolari, rigidità articolare, gonfiore articolare, debolezza muscolare, dolore al collo	rabdomiolisi <sup>c</sup> , postura anormale <sup>c</sup>	

Disturbi renali ed urinari			incontinenza urinaria, pollachiuria, ritenzione urinaria, disuria		
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali				sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6) <sup>c</sup>	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		amenorrea	disfunzione erettile, disturbi dell'ejaculazione, disturbi mestruali <sup>c</sup> , galattorrea, disfunzione sessuale, dolore mammario, fastidio mammario	priapismo <sup>c</sup> , ritardo delle mestruazioni <sup>c</sup> , ginecomastia, ingrossamento mammario, secrezione mammaria, ingorgo mammario <sup>c</sup> , perdite mammarie, perdite vaginali	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		piressia, astenia, affaticamento	edema facciale, edema <sup>e</sup> , brividi, aumento della temperatura corporea, andatura anomala, sete, dolore toracico, fastidio al torace, malessere	ipotermia <sup>c</sup> , diminuzione della temperatura corporea <sup>c</sup> , sindrome da sospensione del farmaco <sup>c</sup> , indurimento <sup>c</sup>	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			caduta		

<sup>a</sup> Fare riferimento a "iperprolattinemia" di seguito.

<sup>b</sup> Fare riferimento a "disturbi extrapiramidali" di seguito.

<sup>c</sup> Non osservati negli studi clinici di INVEGA ma osservati nell'esperienza post-marketing con paliperidone.

<sup>d</sup> Negli studi clinici pivotal controllati con placebo, il diabete mellito è stato segnalato nello 0,05% dei pazienti trattati con INVEGA rispetto ad una percentuale dello 0% del gruppo placebo. L'incidenza complessiva da tutti gli studi clinici è stata dello 0,14% in tutti i pazienti trattati con INVEGA.

<sup>e</sup> **Insomnia include:** insonnia iniziale, insonnia centrale; **Convulsioni include:** convulsioni a tipo grande male; **Edema include:** edema generalizzato, edema periferico, edema plastico; **Disturbi mestruali include:** mestruazione irregolare, oligomenorrea

#### Effetti indesiderati riportati con le formulazioni di risperidone

Paliperidone è il metabolita attivo del risperidone, pertanto, i profili delle reazioni avverse di questi composti (incluso entrambe le formulazioni orale ed iniettabile) sono pertinenti gli uni agli altri. In aggiunta alle reazioni avverse sopra menzionate, le seguenti reazioni avverse sono state riportate con l'uso di prodotti a base di risperidone e possono essere attese con INVEGA.

**Disturbi psichiatrici:** disturbo dell'alimentazione correlato al sonno

**Patologie del sistema nervoso:** disturbi cerebrovascolari

**Patologie dell'occhio:** sindrome dell'iride a bandiera (intraoperatoria)

**Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:** rantoli

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** sindrome di Stevens-Johnson/ necrolisi epidermica tossica

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### *Sintomi extra-piramidali (EPS)*

Nelle sperimentazioni cliniche relative alla schizofrenia non è stata osservata alcuna differenza tra il placebo e le dosi di INVEGA da 3 e 6 mg. Ai due dosaggi più elevati di INVEGA (9 e 12 mg) è stata osservata una dipendenza degli EPS dalla dose. Negli studi relativi al disturbo schizoaffettivo è stata osservata una maggiore percentuale di incidenza di EPS rispetto al placebo in tutti i gruppi senza una chiara relazione con la dose.

Gli EPS includevano un'analisi aggregata dei seguenti termini: parkinsonismo (inclusa ipersecrezione salivare, rigidità muscoloscheletrica, parkinsonismo, perdita di saliva, rigidità a ruota dentata,

bradicinesia, ipocinesia, facies a maschera, tensione muscolare, acinesia, rigidità nucale, rigidità muscolare, andatura parkinsoniana e riflesso glabellare anormale e tremore parkinsoniano a riposo), acatisia (include acatisia, irrequietezza, ipercinesia e sindrome delle gambe senza riposo), discinesia (discinesia, contrazioni muscolari, coreoatetosi, atetosi e mioclonia), distonia (include distonia, ipertonica, torcicollo, contrazioni muscolari involontarie, contrattura muscolare, blefarospasmo, oculogiro, paralisi della lingua, spasmo facciale, laringospasmo, miotonia, opistotono, spasmo orofaringeo, pleurotono, spasmi linguali e trisma) e tremore. Notare che è incluso uno spettro più ampio di sintomi che non hanno necessariamente origine extrapiramidale.

#### *Aumento di peso*

Nelle sperimentazioni cliniche relative alla schizofrenia sono state confrontate le percentuali di soggetti che hanno presentato un aumento di peso corporeo  $\geq 7\%$ . L'incidenza dell'aumento di peso è risultata simile nei soggetti trattati con INVEGA alle dosi di 3 mg e 6 mg e quelli trattati con placebo, mentre è stata rilevata una maggiore incidenza di aumento di peso nei soggetti trattati con INVEGA alle dosi di 9 mg e 12 mg rispetto a placebo.

Nelle sperimentazioni cliniche relative al disturbo schizoaffettivo, si è avuto un aumento del peso corporeo  $\geq 7\%$  in una percentuale più elevata di soggetti trattati con INVEGA (5%) rispetto ai soggetti trattati con placebo (1%). Nello studio che esaminava due gruppi di dosaggio (vedere il paragrafo 5.1), l'aumento del peso corporeo  $\geq 7\%$  era pari al 3% nel gruppo di dose più bassa (3-6 mg), al 7% nel gruppo di dose più elevata (9-12 mg) e all'1% nel gruppo placebo.

#### *Iperprolattinemia*

Nelle sperimentazioni cliniche relative alla schizofrenia sono stati osservati con INVEGA aumenti di prolattina sierica nel 67% dei soggetti. Reazioni avverse che possono suggerire un aumento dei livelli di prolattina (ad es. amenorrea, galattorrea, disturbi mestruali, ginecomastia) sono state riscontrate complessivamente nel 2% dei soggetti. Gli aumenti medi massimi delle concentrazioni della prolattina sierica sono stati generalmente osservati al 15° giorno di trattamento, ma sono rimasti al di sopra dei livelli basali alla fine dello studio.

#### Effetti di categoria

Con la somministrazione di antipsicotici, possono manifestarsi prolungamento dell'intervallo QT, aritmia ventricolare (fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare), morte improvvisa inspiegata, arresto cardiaco e torsioni di punta. Sono stati riportati con farmaci antipsicotici casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda. Frequenza non nota.

Paliperidone è il metabolita attivo di risperidone. Il profilo di sicurezza di risperidone può essere pertinente.

#### Anziani

In uno studio effettuato in pazienti anziani affetti da schizofrenia, il profilo di sicurezza risultava simile a quello riscontrato in soggetti non anziani. INVEGA non è stato studiato nei pazienti anziani affetti da demenza. Negli studi clinici condotti con alcuni altri antipsicotici atipici, è stato riportato un aumento del rischio di decesso e di incidenti cerebrovascolari (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

##### *Riassunto del profilo di sicurezza*

In uno studio a breve termine e in due studi a più lungo termine con paliperidone compresse a rilascio prolungato condotti in adolescenti dai 12 anni di età con schizofrenia, il profilo di sicurezza complessivo è risultato simile a quello osservato negli adulti. Nella popolazione aggregata di adolescenti (12 anni e oltre, N = 545) con schizofrenia esposti a INVEGA, la frequenza e il tipo di effetti indesiderati erano simili a quelli degli adulti, ad eccezione delle seguenti reazioni avverse che sono state segnalate più frequentemente in adolescenti trattati con INVEGA rispetto agli adulti trattati con INVEGA (e più frequentemente rispetto al placebo): sedazione/sonnolenza, parkinsonismo, aumento di peso, infezione del tratto respiratorio superiore, acatisia e tremore sono stati riportati molto comunemente ( $\geq 1/10$ ) negli adolescenti; dolore addominale, galattorrea, ginecomastia, acne, disartria,

gastroenterite, epistassi, infezioni dell'orecchio, aumento dei trigliceridi nel sangue e vertigini sono state riportate comunemente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) negli adolescenti.

#### *Sintomi extrapiramidali (EPS)*

In uno studio a breve termine, controllato verso placebo, a dose fissa condotto negli adolescenti, l'incidenza di sintomi extrapiramidali è stata superiore rispetto al placebo per tutte le dosi di INVEGA, con un aumento della frequenza di sintomi extrapiramidali alle dosi più elevate. In tutti gli studi su adolescenti, i sintomi extrapiramidali erano più comuni negli adolescenti rispetto agli adulti per ogni dose di INVEGA.

#### *Aumento di peso*

In uno studio a breve termine, controllato verso placebo, a dose fissa condotto negli adolescenti, una più alta percentuale di soggetti trattati con INVEGA (6-19% a seconda della dose) ha avuto un aumento del peso corporeo  $\geq 7\%$  rispetto ai soggetti trattati con placebo (2%). Non c'era alcuna chiara relazione con la dose. In uno studio a lungo termine di 2 anni, i soggetti che sono stati esposti a INVEGA, durante gli studi sia in doppio cieco sia in aperto, hanno riportato un aumento di peso modesto (4,9 kg).

Negli adolescenti, l'aumento di peso dovrebbe essere valutato rispetto a quello atteso con la normale crescita.

#### *La prolattina*

In uno studio in aperto con INVEGA della durata fino a due anni condotto in adolescenti affetti da schizofrenia, l'incidenza di elevati livelli di prolattina sierica si è verificata nel 48 % delle femmine e nel 60 % dei maschi. Le reazioni avverse che possono suggerire un aumento dei livelli di prolattina (es., amenorrea, galattorrea, disturbi mestruali, ginecomastia) sono state riportate complessivamente nel 9,3 % dei soggetti.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V

## **4.9 Sovradosaggio**

In generale, i segni e sintomi attesi sono quelli dovuti ad un'accentuazione degli effetti farmacologici noti del paliperidone, ad es. sonnolenza e sedazione, tachicardia ed ipotensione, prolungamento dell'intervallo QT e sintomi extrapiramidali. Sono state segnalate torsione di punta e fibrillazione ventricolare associate a sovradosaggio. In caso di sovradosaggio acuto, è necessario considerare la possibilità che più farmaci siano coinvolti.

Tenere in considerazione la natura a rilascio prolungato del prodotto nel valutare le necessità di trattamento e il recupero del paziente. Non esiste un antidoto specifico a paliperidone, pertanto dovrebbero essere istituite appropriate misure generali di supporto. Stabilire e mantenere la pervietà delle vie respiratorie e assicurare un'adeguata ossigenazione e ventilazione. Dovrebbe essere iniziato immediatamente il monitoraggio cardiovascolare e dovrebbe essere incluso un monitoraggio elettrocardiografico continuo per individuare possibili aritmie. L'ipotensione e il collasso circolatorio devono essere trattati con misure appropriate, quali fluidi e.v. e/o agenti simpatomimetici. Considerare la somministrazione di carbone attivo insieme ad un lassativo. In caso di sintomi extra-piramidali gravi, dovrebbero essere somministrati agenti anticolinergici. Proseguire un attento monitoraggio e la supervisione medica fino al ristabilimento del paziente.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

*Categoria farmacoterapeutica:* Psicolettici, altri antipsicotici

Codice ATC: N05AX13

INVEGA contiene una miscela racemica di (+) e (-) paliperidone

#### Meccanismo di azione

Paliperidone è un agente selettivo bloccante degli effetti monoaminici, le cui proprietà farmacologiche sono differenti da quelle dei tradizionali neurolettici. Paliperidone si lega fortemente ai recettori serotoninergici 5-HT<sub>2</sub> e dopaminergici D<sub>2</sub>. Paliperidone blocca anche i recettori adrenergici alfa<sub>1</sub>, e blocca, in misura inferiore, i recettori istaminergici H<sub>1</sub> ed adrenergici alfa<sub>2</sub>. L'attività farmacologica degli enantiomeri (+) e (-) di paliperidone è qualitativamente e quantitativamente simile.

Paliperidone non si lega ai recettori colinergici. Sebbene paliperidone sia un forte antagonista D<sub>2</sub>, antagonismo che si ritiene in grado di alleviare i sintomi positivi della schizofrenia, causa minore catalessia e diminuisce la capacità motoria in misura inferiore rispetto ai neurolettici tradizionali. L'antagonismo dominante centrale della serotonina può ridurre la tendenza di paliperidone a causare effetti indesiderati extra-piramidali.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Schizofrenia*

L'efficacia di INVEGA nel trattamento della schizofrenia è stata stabilita in tre sperimentazioni cliniche multicentriche, in doppio cieco, controllate con placebo, della durata di 6 settimane, in soggetti che soddisfacevano i criteri DSM-IV per la schizofrenia. Le dosi di INVEGA, differenti nei tre studi, erano comprese tra 3 e 15 mg una volta al giorno. L'endpoint primario di efficacia era stato definito come una riduzione del punteggio totale alla scala *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), come mostrato dalla tabella seguente. La scala PANSS è uno strumento validato *multi-item* composto da cinque dimensioni per valutare sintomi positivi, sintomi negativi, disorganizzazione concettuale, ostilità/agitazione non controllata e ansia/depressione. Tutti i dosaggi testati di INVEGA si discostavano dal placebo al 4° giorno di trattamento ( $p < 0,05$ ). Gli endpoint secondari predefiniti includevano la scala *Personal and Social Performance* (PSP) e la scala *Clinical Global Impression - Severity* (CGI-S). In tutti e tre gli studi, l'efficacia di INVEGA è risultata superiore al placebo alla PSP e alla CGI-S. L'efficacia è stata valutata anche calcolando la risposta al trattamento (definita come riduzione del punteggio PANSS totale  $\geq 30\%$ ) come endpoint secondario.

Studi relativi alla schizofrenia: punteggio totale alla scala <i>Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia</i> (PANSS) – Variazione dal basale all'endpoint - LOCF per gli studi R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 e R076477-SCH-305: Analisi <i>Intent-to-Treat</i>					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
<b>R076477-SCH-303</b>	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Media al basale (DS)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Variazione media (DS)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
Valore P (vs placebo)			<0,001	<0,001	<0,001
Diff. delle medie dei minimi quadrati [ <i>Least Square Means</i> ] (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)

<b>R076477-SCH-304</b>	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Media al basale (DS)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Variazione media (DS)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
Valore P (vs placebo)			0,006		<0,001
Diff. delle medie dei minimi quadrati [ <i>Least Square Means</i> ] (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
<b>R076477-SCH-305</b>	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Media al basale (DS)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Variazione media (DS)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
Valore P (vs placebo)		<0,001		<0,001	
Diff. delle medie dei minimi quadrati [ <i>Least Square Means</i> ] (SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Nota: la variazione negativa dei punteggi indica un miglioramento. In tutti e tre gli studi è stato incluso un controllo attivo (olanzapina alla dose di 10 mg). LOCF = *last observation carried forward* (ultima osservazione effettuata). È stata utilizzata la versione 1-7 della PANSS. Nello studio R076477-SCH-305 è stata inclusa anche una dose da 15 mg, ma i risultati non sono stati presentati poiché tale dose supera il dosaggio massimo giornaliero consigliato di 12 mg.

Studi relativi alla schizofrenia: proporzione di soggetti con stato di responder all'End Point - LOCF per gli studi R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 e R076477-SCH-305: Analisi <i>Intent-to-Treat</i>					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
<b>R076477-SCH-303</b>					
N	126		123	122	129
Responder, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Non-responder, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
Valore P (vs placebo)	--		<0,001	0,001	<0,001
<b>R076477-SCH-304</b>					
N	105		110		111
Responder, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
Non-responder, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)		54 (48,6)
Valore P (vs placebo)	--		0,025		0,012
<b>R076477-SCH-305</b>					
N	120	123		123	
Responder, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)	
Non-responder, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)	
Valore P (vs placebo)	--	0,001		<0,001	

In uno studio clinico a lungo termine disegnato per valutare il mantenimento dell'effetto, INVEGA si è dimostrato significativamente più efficace del placebo nel mantenere il controllo dei sintomi e nel ritardare le ricadute della schizofrenia. Dopo essere stati trattati per 6 settimane a seguito di un episodio acuto e stabilizzati per ulteriori 8 settimane con INVEGA (a dosi variabili tra 3 mg e 15 mg una volta al giorno), i pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco a continuare il trattamento con INVEGA o con placebo, fin quando non hanno mostrato una ricaduta dei sintomi della schizofrenia. Lo studio è stato interrotto prematuramente per ragioni di efficacia, mostrando un tempo significativamente più lungo alla ricaduta nei pazienti trattati con INVEGA rispetto a placebo ( $p=0,0053$ ).

#### *Disturbo schizoaffettivo*

L'efficacia di INVEGA nel trattamento acuto dei sintomi psicotici o maniacali del disturbo schizoaffettivo è stata stabilita in due sperimentazioni cliniche controllate con placebo, della durata di 6 settimane in soggetti adulti non anziani. I soggetti arruolati 1) soddisfacevano i criteri DSM-IV per il disturbo schizoaffettivo, come confermato dall'intervista clinica strutturata per il DSM-IV (*Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders*, SCID), 2) avevano ottenuto un punteggio totale alla *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) di almeno 60, e 3) presentavano sintomi prominenti di disturbo dell'umore come confermato da un punteggio di almeno 16 alla scala *Young Mania Rating Scale* (YMRS) e/o *Hamilton Rating Scale 21 for Depression* (HAM-D 21). La popolazione includeva



soggetti con disturbo schizoaffettivo di tipo bipolare e depressivo. In una di queste sperimentazioni, l'efficacia è stata valutata in 211 soggetti a cui venivano somministrate dosi flessibili di INVEGA (3-12 mg una volta al giorno). Nell'altra sperimentazione, l'efficacia è stata valutata in 203 soggetti assegnati ad uno dei due livelli di dosaggio di INVEGA: 6 mg con l'opzione di ridurre a 3 mg (n = 105) o 12 mg con l'opzione di ridurre a 9 mg (n = 98) una volta al giorno. Entrambi gli studi includevano soggetti che avevano ricevuto INVEGA come monoterapia o in associazione con stabilizzatori dell'umore e/o antidepressivi. L'assunzione avveniva al mattino indipendentemente dai pasti. L'efficacia è stata valutata utilizzando la scala PANSS.

Il gruppo INVEGA nella sperimentazione a dosi flessibili (tra 3 e 12 mg/die, dose modale media di 8,6 mg/die) e il gruppo INVEGA con il dosaggio più elevato nella sperimentazione con due livelli di dosaggio (12 mg/die con l'opzione di ridurre a 9 mg/die) sono stati entrambi superiori al placebo nel punteggio PANSS a 6 settimane. Nel gruppo con il dosaggio più basso nella sperimentazione con due livelli di dosaggio (6 mg/die con l'opzione di ridurre a 3 mg/die), INVEGA non è stato significativamente diverso dal placebo nel punteggio PANSS. Soltanto pochi soggetti hanno ricevuto il dosaggio di 3 mg in entrambi gli studi e non si è potuta stabilire l'efficacia di tale dosaggio. Miglioramenti statisticamente superiori nei sintomi maniacali misurati con la YMRS (scala di efficacia secondaria) sono stati osservati nei pazienti dello studio a dosi flessibili e nel gruppo INVEGA con il dosaggio più elevato nella seconda sperimentazione.

Considerando i risultati complessivi delle due sperimentazioni (dati aggregati degli studi), INVEGA ha migliorato i sintomi psicotici e maniacali del disturbo schizoaffettivo all'endpoint rispetto al placebo quando somministrato come monoterapia o in associazione con stabilizzatori dell'umore e/o antidepressivi. Tuttavia in monoterapia l'entità dell'effetto per quanto riguarda PANSS e YMRS è stata maggiore di quella osservata con l'uso concomitante di antidepressivi e/o stabilizzatori dell'umore. Inoltre nella popolazione aggregata INVEGA non è risultato efficace nel controllare i sintomi psicotici in pazienti che stavano ricevendo contemporaneamente stabilizzatori dell'umore ed antidepressivi, ma questa popolazione era esigua (30 responders nel gruppo paliperidone e 20 responders nel gruppo placebo).

Inoltre, nello studio SCA-3001 nella popolazione ITT l'effetto sui sintomi psicotici misurato con la PANSS è stato chiaramente meno pronunciato e non ha raggiunto la significatività statistica per i pazienti che stavano ricevendo contemporaneamente stabilizzatori dell'umore e/o antidepressivi. Non è stato dimostrato un effetto di INVEGA sui sintomi depressivi in questi studi, ma è stato dimostrato in uno studio a lungo termine con la formulazione iniettabile a rilascio prolungato di paliperidone (descritto più avanti in questa sezione).

Un esame dei sottogruppi della popolazione non ha rivelato alcuna evidenza di risposta differenziale sulla base di sesso, età o area geografica. I dati non erano sufficienti per esplorare gli effetti differenziali basandosi sulla razza. L'efficacia è stata anche valutata calcolando la risposta al trattamento come endpoint secondario (definita come riduzione del punteggio PANSS totale  $\geq 30\%$  e del punteggio CGI-C  $\leq 2$ ).

Studi relativi al disturbo schizoaffettivo: parametro di efficacia primaria, variazione del Punteggio totale alla scala PANSS dal basale per gli studi R076477-SCA-3001 e R076477-SCA-3002: analisi <i>Intent-to-Treat</i>				
	Placebo	INVEGA dose più bassa (3-6 mg)	INVEGA dose più alta (9-12 mg)	INVEGA dose flessibile (3-12 mg)
<b>R076477-SCA-3001</b>	(N=107)	(N=105)	(N=98)	
Media al basale (DS)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Variazione media (DS)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
Valore P (vs. Placebo)		0,187	0,003	
Diff. delle medie dei minimi quadrati [ <i>Least Square Means</i> ] (SE)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	

<b>R076477-SCA-3002</b>	(N=93)			(N=211)
Media al basale (DS)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Variazione media (DS)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
Valore P (vs. Placebo)				<0,001
Diff. delle medie dei minimi quadrati [ <i>Least Square Means</i> ] (SE)				-13,5 (2,63)

Nota: la variazione negativa dei punteggi indica un miglioramento. LOCF = *last observation carried forward* (ultima osservazione effettuata).

Studi relativi al disturbo schizoaffettivo: parametro di efficacia secondaria, proporzione di soggetti con stato di responder all'End Point LOCF: studi R076477-SCA-3001 e R076477-SCA-3002: Analisi <i>Intent-to-Treat</i>				
	Placebo	INVEGA dose più bassa (3-6 mg)	INVEGA dose più alta (9-12 mg)	INVEGA dose flessibile (3-12 mg)
<b>R076477-SCA-3001</b>				
N	107	104	98	
Responder, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Non-responder, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
Valore P (vs Placebo)	--	0,008	0,001	
<b>R076477-SCA-3002</b>				
N	93			210
Responder, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Non-responder, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
Valore P (vs Placebo)	--			0,046
Risposta definita come riduzione dal basale nel punteggio PANSS totale $\geq 30\%$ e CGI-C $\leq 2$				

In uno studio a lungo termine disegnato per valutare il mantenimento dell'effetto, la formulazione iniettabile a rilascio prolungato di paliperidone è risultata significativamente più efficace del placebo nel mantenere il controllo dei sintomi e nel ritardare le ricadute dei sintomi psicotici, maniacali e depressivi del disturbo schizoaffettivo. Dopo essere stati trattati con successo per un episodio psicotico acuto o un episodio di disturbo dell'umore per 13 settimane, e stabilizzati per altre 12 settimane con la formulazione iniettabile a rilascio prolungato di paliperidone (dosi da 50 a 150 mg), i pazienti sono stati poi randomizzati in doppio cieco per un periodo di studio di prevenzione delle ricadute della durata di 15 mesi a continuare il trattamento con la formulazione iniettabile a rilascio prolungato di paliperidone o con placebo, fin quando non hanno mostrato una ricaduta dei sintomi schizoaffettivi. Lo studio ha mostrato un tempo significativamente più lungo alla ricaduta nei pazienti trattati con la formulazione iniettabile a rilascio prolungato di paliperidone rispetto a placebo ( $p < 0,001$ ).

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con INVEGA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del disturbo schizoaffettivo. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

#### **L'efficacia di INVEGA nel trattamento della schizofrenia negli adolescenti di età compresa tra 12 e 14 anni non è stata stabilita.**

L'efficacia di INVEGA in soggetti adolescenti con schizofrenia (INVEGA N = 149, placebo n = 51) è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 6 settimane che ha utilizzato un disegno con gruppi di trattamento a dose fissa basata sul peso con un range di dose da 1,5 mg/die a 12 mg/die. I soggetti erano di età compresa tra 12 e 17 anni e soddisfacevano i criteri DSM-IV per la schizofrenia. L'efficacia è stata valutata utilizzando la scala PANSS. Questo studio ha dimostrato l'efficacia di INVEGA nel gruppo a dose media dei soggetti

adolescenti con schizofrenia. Un'analisi secondaria in base alle dosi, ha dimostrato l'efficacia delle dosi di 3 mg, 6 mg e 12 mg somministrate una volta al giorno.

Studio relativo alla schizofrenia in adolescenti: R076477 PSZ 3001: 6 settimane, a dose fissa, controllato verso placebo, analisi <i>Intent-to-Treat</i> . LOCF variazione dal basale all'endpoint				
	Placebo N=51	INVEGA dose bassa 1.5 mg N=54	INVEGA dose media 3-6 mg* N=48	INVEGA dose alta 6-12 mg** N=47
<b>Modifica punteggio PANSS</b>				
Media al basale (DS)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Variazione media (DS)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
Valore P (vs Placebo)		0,508	0,006	0,086
Diff. delle medie dei minimi quadrati [ <i>Least Square Means</i> ] (SE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
<b>Analisi responder</b>				
Responder, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Non-responder, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
Valore P (vs Placebo)		0,479	0,001	0,043
Risposta definita come riduzione dal basale nel punteggio PANSS totale $\geq 20\%$ Nota: la variazione negativa dei punteggi indica un miglioramento. LOCF = <i>last observation carried forward</i> (ultima osservazione effettuata).				

\* Gruppo a dose media: 3 mg per soggetti < 51 kg, 6 mg per soggetti  $\geq 51$  kg

\*\* Gruppo a dose alta: 6 mg per soggetti < 51 kg, 12 mg per soggetti  $\geq 51$  kg

L'efficacia di INVEGA in un intervallo di dosaggio flessibile da 3 mg / die a 9 mg / die in soggetti adolescenti (12 anni e oltre) affetti da schizofrenia (INVEGA N = 112, aripiprazolo N = 114) è stata valutata anche in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso controllo attivo, che ha incluso 8 settimane in doppio cieco in fase acuta e 18 settimane in doppio cieco in fase di mantenimento. Le variazioni dal basale nel punteggio totale PANSS alla settimana 8 e alla settimana 26 erano numericamente simili tra i gruppi in trattamento con INVEGA e con aripiprazolo. Inoltre, la differenza nella percentuale di pazienti che hanno dimostrato un miglioramento nel punteggio PANSS totale  $\geq 20\%$  alla settimana 26 tra i due gruppi di trattamento era numericamente simile.

Studio relativo alla schizofrenia in adolescenti: R076477-PSZ-3003: 26 settimane, dose flessibile, controllato verso controllo attivo, analisi <i>Intent-to-Treat</i> . LOCF variazione dal basale all'endpoint		
	INVEGA 3-9 mg N=112	Aripiprazolo 5-15 mg N=114
<b>Modifica punteggio PANSS endpoint acuto settimana 8</b>		
Media al basale (DS)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Variazione media (DS)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
Valore P (vs aripiprazolo)	0,935	
Diff. delle medie dei minimi quadrati [ <i>Least Square Means</i> ] (SE)	0,1 (1,83)	
<b>Modifica punteggio PANSS endpoint settimana 26</b>		
Media al basale (DS)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Variazione media (DS)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
Valore P (vs aripiprazolo)	0,877	
Diff. delle medie dei minimi quadrati [ <i>Least Square Means</i> ] (SE)	-0,3 (2,20)	
<b>Analisi responder endpoint settimana 26</b>		
Responder, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Non-responder, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
Valore P (vs aripiprazolo)	0,444	

Risposta definita come riduzione dal basale nel punteggio PANSS totale  $\geq 20\%$

Nota: la variazione negativa dei punteggi indica un miglioramento. LOCF = *last observation carried forward* (ultima osservazione effettuata).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di paliperidone a seguito della somministrazione di INVEGA è proporzionale alla dose nell'intervallo di dose disponibile.

### Assorbimento

A seguito della somministrazione di una dose singola, INVEGA mostra un tasso di rilascio graduale ascendente, permettendo alle concentrazioni plasmatiche di paliperidone di aumentare costantemente e raggiungere la concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) circa 24 ore dopo la somministrazione. Con una monosomministrazione giornaliera di INVEGA, le concentrazioni allo stato stazionario (*steady state*) di paliperidone vengono raggiunte entro 4-5 giorni dall'inizio del trattamento nella maggior parte dei soggetti.

Paliperidone è il metabolita attivo di risperidone. Le caratteristiche di rilascio di INVEGA si traducono in fluttuazioni minime delle concentrazioni picco-valle del principio attivo, se paragonate a quelle osservate con risperidone a rilascio immediato (indice di fluttuazione del 38% vs 125%).

La biodisponibilità orale assoluta di paliperidone a seguito della somministrazione di INVEGA è del 28% (IC al 90% del 23%-33%).

La somministrazione di paliperidone compresse a rilascio prolungato congiuntamente ad un pasto standard altamente calorico/ricco di grassi aumenta la  $C_{max}$  e l'AUC di paliperidone fino al 50-60% rispetto alla somministrazione in stato di digiuno.

### Distribuzione

Paliperidone viene distribuito rapidamente. Il volume apparente di distribuzione è 487 l. Il legame di paliperidone alle proteine plasmatiche è del 74% e riguarda soprattutto la glicoproteina  $\alpha_1$ -acida e l'albumina.

### Biotrasformazione ed eliminazione

Dopo una settimana dalla somministrazione di una dose singola orale da 1 mg a rilascio immediato di  $^{14}C$ -paliperidone, il 59% della dose era escreto immodificato nell'urina, dimostrando che paliperidone non è metabolizzato in modo esteso dal fegato. Circa l'80% della radioattività somministrata veniva recuperata nell'urina e l'11% nelle feci. *In vivo* sono stati identificati 4 percorsi metabolici, nessuno dei quali era responsabile di più del 6,5% della dose: dealchilazione, idrossilazione, deidrogenazione e scissione benzisossazolica. Sebbene gli studi *in vitro* abbiano suggerito un ruolo per il CYP2D6 e il CYP3A4 nel metabolismo di paliperidone, non esiste prova *in vivo* che tali isoenzimi giochino un ruolo significativo nel metabolismo di paliperidone. Le analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che non esiste alcuna differenza distinguibile nella clearance apparente di paliperidone dopo somministrazione di INVEGA tra metabolizzatori estensivi e scarsi metabolizzatori di substrati del citocromo CYP2D6. Gli studi *in vitro* su microsomi di fegato umano hanno mostrato che paliperidone non inibisce in maniera sostanziale il metabolismo di farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450, inclusi CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 e CYP3A5. L'emivita di eliminazione terminale di paliperidone è di circa 23 ore.

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che paliperidone è un substrato della P-gp e un debole inibitore della P-gp a concentrazioni elevate. Non sono disponibili dati *in vivo* e la rilevanza clinica è sconosciuta.

### Compromissione epatica

Paliperidone non viene metabolizzato estensivamente nel fegato. In uno studio condotto su soggetti con compromissione epatica moderata (classe B secondo la classificazione Child-Pugh), le concentrazioni plasmatiche di paliperidone libero erano simili a quelle dei soggetti sani. Non sono

disponibili dati relativi a pazienti con compromissione epatica grave (classe C secondo la classificazione Child-Pugh).

#### Compromissione renale

L'eliminazione di paliperidone diminuisce al diminuire della funzionalità renale. La clearance totale di paliperidone era ridotta del 32% nei soggetti con funzionalità renale lievemente compromessa (Clearance della Creatinina [CrCl] = da 50 a < 80 ml/min), del 64% in quelli con compromissione moderata (CrCl = da 30 a < 50 ml/min) e del 71% nei casi di compromissione grave (CrCl = < 30 ml/min). L'emivita media di eliminazione terminale di paliperidone era di 24, 40 e 51 ore rispettivamente in soggetti con compromissione renale lieve, moderata e grave, rispetto alle 23 ore riscontrate nei soggetti con funzionalità renale normale (CrCl ≥ 80 ml/min).

#### Anziani

I dati raccolti da uno studio di farmacocinetica nei soggetti anziani (≥ 65 anni, n = 26) mostravano che la clearance apparente allo stato stazionario (*steady state*) di paliperidone a seguito della somministrazione di INVEGA era del 20% inferiore rispetto a quella dei soggetti adulti (18-45 anni, n = 28). Tuttavia, non si è verificato alcun effetto distinguibile dell'età nell'analisi farmacocinetica di popolazione che includeva soggetti affetti da schizofrenia dopo aver effettuato la correzione delle riduzioni della CrCL legate all'età.

#### Adolescenti

L'esposizione sistemica a paliperidone in soggetti adolescenti (15 anni di età e oltre) era paragonabile a quella negli adulti. In adolescenti di peso < 51 kg, è stata osservata un'esposizione superiore del 23% rispetto ad adolescenti di peso ≥ 51 kg. La sola età non ha influenzato l'esposizione di paliperidone.

#### Razza

L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha mostrato segni di differenze legate alla razza nella farmacocinetica di paliperidone a seguito della somministrazione di INVEGA.

#### Sesso

La clearance apparente di paliperidone a seguito della somministrazione di INVEGA è del 19% circa inferiore nelle donne rispetto agli uomini. La differenza può essere ampiamente spiegata dalla differenza di massa magra e di clearance della creatinina tra i due sessi.

#### Fumo

In base agli studi *in vitro* condotti utilizzando enzimi di fegato umano, paliperidone non costituisce un substrato per il CYP1A2; il fumo, pertanto, non dovrebbe avere alcun effetto sulla farmacocinetica di paliperidone. Un'analisi farmacocinetica di popolazione ha evidenziato un'esposizione lievemente inferiore a paliperidone nei fumatori, rispetto ai non fumatori. Tuttavia è improbabile che la differenza abbia una rilevanza clinica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di tossicità a dosi ripetute di paliperidone condotti nel ratto e nel cane hanno rivelato soprattutto effetti farmacologici, come la sedazione ed effetti mediati dalla prolattina sulle ghiandole mammarie e sui genitali. Il paliperidone non si è rivelato teratogeno nel ratto e nel coniglio. Negli studi sulla riproduzione dei ratti usando risperidone, che è largamente convertito a paliperidone nei ratti e negli uomini, è stata osservata una riduzione sul peso alla nascita e sulla sopravvivenza della prole. Altri antagonisti della dopamina, se somministrati ad animali gravidi, hanno causato effetti negativi sull'apprendimento e sullo sviluppo motorio nella prole. Paliperidone non è risultato genotossico in una batteria di test. Negli studi sulla carcinogenicità orale del risperidone condotti su topi e ratti, sono stati rilevati aumenti di adenomi della ghiandola pituitaria (nei topi), di adenomi del pancreas endocrino (nei ratti) e di adenomi delle ghiandole mammarie (in entrambe le specie). Tali tumori possono essere collegati all'antagonismo prolungato a livello dei recettori dopaminergici D2 e all'iperprolattinemia. La rilevanza di queste scoperte di tumori nei roditori in termini di rischio per l'uomo non è nota.

In uno studio di tossicità giovanile di 7 settimane nei ratti a cui sono state somministrate dosi orali di paliperidone fino a 2,5 mg/kg/die, corrispondenti ad un'esposizione pari a circa l'esposizione clinica basata su AUC, non sono stati osservati effetti sulla crescita, sulla maturazione sessuale e sulla capacità riproduttiva. Paliperidone non ha compromesso lo sviluppo neurocomportamentale nei maschi con dosi fino a 2,5 mg/kg/die. Con 2,5 mg/kg/die, nelle femmine è stato osservato un effetto sull'apprendimento e sulla memoria. Questo effetto non è stato osservato dopo l'interruzione del trattamento. In uno studio di tossicità giovanile di 40 settimane nei cani con dosi orali di risperidone (che è ampiamente convertito a paliperidone) fino a 5 mg/kg/die, sono stati osservati effetti sulla maturazione sessuale, sulla crescita delle ossa lunghe e densità minerale del femore pari a 3 volte l'esposizione clinica basata su AUC.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### **3 mg**

##### *Nucleo:*

Ossido di polietilene 200K  
Sodio cloruro  
Povidone (K29-32)  
Acido stearico  
Butilidrossitoluene (E321)  
Ossido di ferro (giallo) (E172)  
Ossido di polietilene 7000K  
Ossido di ferro (rosso) (E172)  
Idrossietil Cellulosa  
Polietilenglicol 3350  
Acetato di cellulosa

##### *Rivestimento:*

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Lattosio monoidrato  
Triacetina  
Cera carnauba

##### *Inchiostro per la stampa:*

Ossido di ferro (nero) (E172)  
Glicol propilenico  
Ipromellosa

#### **6 mg**

##### *Nucleo:*

Ossido di polietilene 200K  
Sodio cloruro  
Povidone (K29-32)  
Acido stearico  
Butilidrossitoluene (E321)  
Ossido di polietilene 7000K  
Ossido di ferro (rosso) (E172)  
Idrossietil cellulosa  
Polietilenglicol 3350  
Acetato di cellulosa

##### *Rivestimento:*

Ipromellosa

Titanio diossido (E171)  
Polietilenglicol 400  
Ossido di ferro (giallo) (E172)  
Ossido di ferro (rosso) (E172)  
Cera carnauba

Inchiostro per la stampa:

Ossido di ferro (nero) (E172)  
Glicol propilenico  
Ipromellosa

**9 mg**

Nucleo:

Ossido di polietilene 200K  
Sodio cloruro  
Povidone (K29-32)  
Acido stearico  
Butilidrossitoluene (E321)  
Ossido di polietilene 7000K  
Ossido di ferro (rosso) (E172)  
Ossido di ferro (nero) (E 172)  
Idrossietil cellulosa  
Polietilenglicol 3350  
Acetato di cellulosa

Rivestimento:

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Polietilenglicol 400  
Ossido di ferro (rosso) (E172)  
Cera carnauba

Inchiostro per la stampa:

Ossido di ferro (nero) (E172)  
Glicol propilenico  
Ipromellosa

**12 mg**

Nucleo:

Ossido di polietilene 200K  
Sodio cloruro  
Povidone (K29-32)  
Acido stearico  
Butilidrossitoluene (E321)  
Ossido di polietilene 7000K  
Ossido di ferro (rosso) (E172)  
Ossido di ferro (giallo) (E172)  
Idrossietil cellulosa  
Polietilenglicol 3350  
Acetato di cellulosa

Rivestimento:

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Polietilenglicol 400  
Ossido di ferro (giallo) (E172)  
Cera carnauba

Inchiostro per la stampa:

Ossido di ferro (nero) (E172)

Glicol propilenico

Ipromellosa

## 6.2 Incompatibilità

Non applicabile

## 6.3 Periodo di validità

2 anni

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconi: non conservare a temperatura superiore a 30°C. Conservare il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Blister: non conservare a temperatura superiore a 30°C. Conservare il blister nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi:

Flaconi bianchi di polietilene ad alta densità (HDPE) con sigillo di induzione e chiusura di sicurezza in polipropilene a prova di bambino. Ogni flacone contiene due bustine da 1 g di gel di silice essiccante (Silicio diossido), in polietilene per uso alimentare.

Confezioni da 30 e 350 compresse a rilascio prolungato.

Blister:

Polivinil Cloruro (PVC) laminato con policlorotrifluoroetilene (PCTFE)/strato di alluminio *push-through*.

Confezioni da 14, 28, 30, 49, 56 e 98 compresse a rilascio prolungato.

Oppure

Polivinil Cloruro (PVC) bianco laminato con policlorotrifluoroetilene (PCTFE)/strato di alluminio *push-through*.

Confezioni da 14, 28, 30, 49, 56 e 98 compresse a rilascio prolungato.

Oppure

Poliammide orientata (OPA)-Alluminio-Polivinil cloruro (PVC)/ blister *push-through* in alluminio a prova di bambino.

Confezioni da 14, 28, 49, 56 e 98 compresse a rilascio prolungato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV



Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **3 mg**

EU/1/07/395/001 - 005  
EU/1/07/395/021 - 025  
EU/1/07/395/041 - 044  
EU/1/07/395/057 - 058  
EU/1/07/395/065 - 067

### **6 mg**

EU/1/07/395/006 - 010  
EU/1/07/395/026 - 030  
EU/1/07/395/045 - 048  
EU/1/07/395/059 - 060  
EU/1/07/395/068 - 070

### **9 mg**

EU/1/07/395/011 - 015  
EU/1/07/395/031 - 035  
EU/1/07/395/049 - 052  
EU/1/07/395/061 - 062  
EU/1/07/395/071 - 073

### **12 mg**

EU/1/07/395/016 - 020  
EU/1/07/395/036 - 040  
EU/1/07/395/053 - 056  
EU/1/07/395/063 - 064  
EU/1/07/395/074 - 076

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 25 giugno 2007

Data del rinnovo più recente: 14 maggio 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**GG/MM/AAAA**

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu/>.

**ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
IT-04100 Borgo San Michele  
Latina  
Italia

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).