

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Paliperidon Teva 50 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
Paliperidon Teva 75 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
Paliperidon Teva 100 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
Paliperidon Teva 150 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

Komplet za uvedbo zdravljenja:

Paliperidon Teva 150 mg in Paliperidon Teva 100 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Paliperidon Teva 50 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat v količini, ki ustreza 50 mg paliperidona.

Paliperidon Teva 75 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat v količini, ki ustreza 75 mg paliperidona.

Paliperidon Teva 100 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat v količini, ki ustreza 100 mg paliperidona.

Paliperidon Teva 150 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat v količini, ki ustreza 150 mg paliperidona.

Komplet za uvedbo zdravljenja:

Paliperidon Teva 100 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat v količini, ki ustreza 100 mg paliperidona.

Paliperidon Teva 150 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat v količini, ki ustreza 150 mg paliperidona.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje (injekcija s podaljšanim sproščanjem)
Suspenzija je bela do sivkastobela. Vrednost pH suspenzije je nevtralna (približno 7,0).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Paliperidon Teva je indicirano za vzdrževalno zdravljenje shizofrenije pri odraslih bolnikih, stabiliziranih s paliperidonom ali risperidonom.

Pri določenih odraslih bolnikih s shizofrenijo, ki so se v preteklosti odzvali na zdravljenje s

peroralnim paliperidonom ali risperidonom, lahko paliperidon uporabljamo brez predhodne stabilizacije s peroralnim zdravilom, če so psihotični simptomi blagi do zmerni in je potrebno zdravljenje z dolgodelujočim zdravilom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeno je, da se zdravilo Paliperidon Teva uvede s prvim začetnim odmerkom 150 mg (1. dan zdravljenja) in drugim začetnim odmerkom 100 mg (8. dan zdravljenja). Oba odmerka je treba injicirati v deltoidno mišico, da se hitro doseže terapevtske koncentracije (glejte poglavje 5.2). Tretji odmerek je treba injicirati en mesec po drugem začetnem odmerku. Priporočeni mesečni vzdrževalni odmerek je 75 mg; nekaterim bolnikom koristijo manjši ali večji odmerki, ki so v priporočenem razponu odmerkov od 25 do 150 mg, odvisno od prenašanja zdravila in/ali učinkovitosti pri posameznem bolniku. Bolniki s prekomerno telesno maso bodo morda potrebovali odmerke v zgornjem delu razpona (glejte poglavje 5.2). Po drugem začetnem odmerku se lahko mesečni vzdrževalni odmerek injicira v deltoidno ali glutealno mišico.

Vzdrževalni odmerek se lahko prilagaja mesečno. Pri prilagajanju odmerka je treba upoštevati podaljšano sproščanje zdravila Paliperidon Teva (glejte poglavje 5.2), saj celotni učinek vzdrževalnih odmerkov morda ne bo viden še nekaj mesecev.

Prehod s peroralnega paliperidona s podaljšanim sproščanjem ali peroralnega risperidona na zdravilo Paliperidon Teva

Zdravilo Paliperidon Teva je treba uvesti, kot je opisano zgoraj, na začetku poglavja 4.2. Bolniki, ki so bili predhodno stabilizirani z različnimi odmerki tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem, lahko z mesečnim vzdrževalnim zdravljenjem z injekcijo zdravila Paliperidon Teva dosežejo podobno izpostavljenost paliperidonu v stanju dinamičnega ravnovesja. Vzdrževalni odmerki zdravila Paliperidon Teva, potrebni za doseganje podobne izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja, so:

Odmerki tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem in zdravila Paliperidon Teva, potrebni za doseganje podobne izpostavljenosti paliperidonu v stanju dinamičnega ravnovesja, med vzdrževalnim zdravljenjem	
Predhodni odmerek tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem	Injicirano zdravilo Paliperidon Teva
3 mg na dan	25-50 mg na mesec
6 mg na dan	75 mg na mesec
9 mg na dan	100 mg na mesec
12 mg na dan	150 mg na mesec

Predhodno zdravljenje s peroralnim paliperidonom ali peroralnim risperidonom lahko prekinemo ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Paliperidon Teva. Nekaterim bolnikom lahko koristi postopna prekinitve. Pri nekaterih bolnikih, ki preidejo z večjih odmerkov peroralnega paliperidona (tj. 9-12 mg na dan) na injiciranje zdravila Paliperidon Teva v glutealno mišico, lahko pride v prvih 6 mesecih po menjavi do manjše plazemske izpostavljenosti. Zato bi se namesto tega lahko zdravilo prvih 6 mesecev injiciralo tudi v deltoidno mišico.

Prehod z dolgodelujoče injekcije risperidona na zdravilo Paliperidon Teva

Kadar preidemo z dolgodelujoče injekcije risperidona, zdravilo Paliperidon Teva bolniku uvedemo ob naslednjem načrtovanem injiciranju. Potem je treba nadaljevati z injiciranjem zdravila Paliperidon Teva v mesečnih presledkih. Enotedensko uvajalno odmerjanje (intramuskularni injekciji ob dnevih 1 in 8), kot je opisano v poglavju 4.2, ni potrebno. Bolniki, predhodno stabilizirani na različnih odmerkih dolgodelujoče injekcije risperidona, lahko med vzdrževalnim zdravljenjem z mesečnimi odmerki zdravila Paliperidon Teva dosežejo podobno izpostavljenost paliperidonu v stanju dinamičnega ravnovesja, pri čemer je treba upoštevati

naslednje:

Odmerki dolgodelujočega injiciranega risperidona in zdravila Paliperidon Teva, potrebni za doseganje podobne izpostavljenosti paliperidonu v stanju dinamičnega ravnovesja	
Predhodni odmerek injiciranega dolgodelujočega risperidona	Injicirano zdravilo Paliperidon Teva
25 mg vsaka 2 tedna	50 mg na mesec
37,5 mg vsaka 2 tedna	75 mg na mesec
50 mg vsaka 2 tedna	100 mg na mesec

Zdravljenje z antipsihotičnim zdravilom je treba prekiniti skladno z navodilom za predpisovanje zadevnega zdravila. Če prekinemo zdravljenje z zdravilom Paliperidon Teva, je treba upoštevati njegovo podaljšano sproščanje. Potrebo po nadaljnjem zdravljenju z zdravilom proti ekstrapiramidnim simptomom je treba redno oceniti.

Izpuščeni odmerki

Preprečevanje izpuščenih odmerkov

Priporočeno je, da se drugi uvajalni odmerek zdravila Paliperidon Teva injicira en teden po prvem odmerku. Da preprečite izpuščanje odmerka, lahko bolnikom drugi odmerek tudi 4 dni pred tedenskim časovnim rokom (8. dan) ali 4 dni po njem. Prav tako se priporoča, da se tretji odmerek in vsi nadaljnji odmerki ki sledijo uvajanju, injicirajo enkrat na mesec. Da preprečite izpuščanje mesečnega odmerka, lahko zdravilo injicirate do 7 dni pred mesečnim časovnim rokom ali 7 dni po njem.

Če se zamudi ciljni datum za drugo injiciranje zdravila Paliperidon Teva (8. dan \pm 4 dni), je priporočeno ponovno uvajanje odvisno od časa, ki je pretekel od prvega injiciranja.

Izpuščen drugi uvajalni odmerek (< 4 tedne od prvega injiciranja)

Če je od prvega injiciranja preteklo manj kot 4 tedne, je treba bolniku čim prej injicirati drugi 100-miligramski odmerek v deltoidno mišico. Tretje injiciranje zdravila Paliperidon Teva v odmerku 75 mg v deltoidno ali glutealno mišico je treba opraviti 5 tednov po prvem injiciranju (ne glede na čas drugega injiciranja). Potem sledi normalni mesečni cikel injiciranja vzdrževalnih odmerkov od 25 do 150 mg v deltoidno ali glutealno mišico. Odmerek mora temeljiti na bolnikovem prenašanju zdravila in/ali učinkovitosti.

Izpuščen drugi uvajalni odmerek (4-7 tednov od prvega injiciranja)

Če je od prvega injiciranja zdravila Paliperidon Teva preteklo od 4 do 7 tednov, nadaljujte odmerjanje z dvema injiciranjema 100 mg na naslednji način:

1. čim prejšnje injiciranje v deltoidno mišico,
2. ponovno injiciranje v deltoidno mišico po enem tednu,
3. vzpostavite normalen mesečni cikel injiciranja vzdrževalnih odmerkov od 25 mg do 150 mg v deltoidno ali glutealno mišico. Odmerek mora temeljiti na bolnikovem prenašanju zdravila in/ali učinkovitosti.

Izpuščen drugi uvajalni odmerek (> 7 tednov od prvega injiciranja)

Če je od prvega injiciranja zdravila Paliperidon Teva preteklo več kot 7 tednov, odmerjanje začnite tako, kot je opisano za prvo začetno uvajanje zdravila Paliperidon Teva zgoraj.

Izpuščen mesečni vzdrževalni odmerek (od 1 meseca do 6 tednov)

Po uvajanju je priporočeno enkrat mesečno injiciranje zdravila Paliperidon Teva. Če je od zadnjega injiciranja preteklo manj kot 6 tednov, je treba predhodno uporabljeni odmerek injicirati čim prej, nato pa zdravilo injicirati v mesečnih presledkih.

Izpuščen mesečni vzdrževalni odmerek (> 6 tednov do 6 mesecev)

Če je od zadnjega injiciranja zdravila Paliperidon Teva preteklo več kot 6 tednov, se priporoča naslednje:

Za bolnike, stabilizirane z odmerki od 25 do 100 mg

1. čim prejšnje injiciranje v deltoidno mišico z enakim odmerkom, kot je bil predhodno uporabljen za stabilizacijo bolnika,
2. drugo injiciranje v deltoidno mišico (enak odmerek) po enem tednu (8. dan),
3. vzpostavitev normalnega mesečnega injiciranja vzdrževalnih odmerkov od 25 do 150 mg v deltoidno ali glutealno mišico. Odmerek mora temeljiti na bolnikovem prenašanju zdravila in/ali učinkovitosti.

Za bolnike, stabilizirane z odmerkom 150 mg

1. čim prejšnje injiciranje odmerka 100 mg v deltoidno mišico,
2. drugo injiciranje 100 mg v deltoidno mišico po enem tednu (8. dan),
3. vzpostavitev normalnega mesečnega injiciranja vzdrževalnih odmerkov od 25 do 150 mg v deltoidno ali glutealno mišico. Odmerek mora temeljiti na bolnikovem prenašanju zdravila in/ali učinkovitosti.

Izpuščeni mesečni vzdrževalni odmerki (> 6 mesecev)

Če je od zadnjega injiciranja zdravila Paliperidon Teva preteklo več kot 6 mesecev, odmerjanje začnite tako, kot je zgoraj opisano za prvo uvajanje zdravila Paliperidon Teva.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Učinkovitosti in varnosti pri bolnikih, starejših od 65 let niso dokazali.

Priporočeno odmerjanje zdravila Paliperidon Teva pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je enako kot pri mlajših odraslih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Ker imajo lahko starejši bolniki poslabšano delovanje ledvic, bo morda treba prilagoditi odmerek (za priporočeno odmerjanje pri bolnikih s poslabšanim delovanjem ledvic glejte *Ledvična okvara* spodaj).

Okvara ledvic

Paliperidona niso sistematično preučevali pri bolnikih z okvaro ledvic (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 50 do < 80 ml/min) se priporoča uvajanje zdravila Paliperidon Teva z odmerkoma 100 mg na prvi dan zdravljenja in 75 mg po enem tednu. Oba odmerka se injicirata v deltoidno mišico. Priporočeni mesečni vzdrževalni odmerek je 50 mg, njegov razpon pa je lahko od 25 do 100 mg, kar je odvisno od bolnikovega prenašanja in/ali učinkovitosti zdravila.

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) se ne priporoča uporabe zdravila Paliperidon Teva (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Na podlagi izkušenj s peroralnim paliperidonom pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Ker paliperidona niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter, je pri njih potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost paliperidona pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Paliperidon Teva je namenjeno samo intramuskularni uporabi. Ne sme se ga injicirati

po kateri koli drugi poti. Injicirati ga je treba počasi, globoko v deltoidno ali glutealno mišico. Vsako injiciranje mora opraviti zdravstveni delavec. Opravi naj se kot enkratno injiciranje. Odmerka se ne sme dajati v ločenih injiciranjih.

Odmerka na prvi in osmi dan je treba injicirati v deltoidno mišico, da se hitro doseže terapevtske koncentracije (glejte poglavje 5.2). Po drugem začetnem odmerku se lahko mesečni vzdrževalni odmerek daje v deltoidno ali glutealno mišico. Če se pojavi bolečina na mestu injiciranja, ki jo bolnik slabo prenaša, je treba pretehtati možnost prehoda z glutealne na deltoidno mišico (in obratno) (glejte poglavje 4.8). Prav tako se priporoča izmenično injiciranje v levo in desno stran (glejte spodaj).

Za navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom Paliperidon Teva glejte navodilo za uporabo (informacije za zdravstveno osebje).

Injiciranje v deltoidno mišico

Priporočeno velikost igle za uvajalno in vzdrževalno injiciranje zdravila Paliperidon Teva v deltoidno mišico se določi glede na bolnikovo telesno maso. Pri bolnikih ≥ 90 kg se priporoča iglo dolgo 38,1 mm in široko 0,72 mm (1½ palca, velikost 22). Pri bolnikih < 90 kg se priporoča iglo dolgo 25,4 mm in široko 0,64 mm (1 palec, velikost 23). Pri injiciranju v deltoidno mišico je treba izmenično injicirati v levo in desno deltoidno mišico.

Injiciranje v glutealno mišico

Priporočena velikost igle za vzdrževalno injiciranje zdravila Paliperidon Teva v glutealno mišico je 38,1 mm x 0,72 mm (1½ palca, velikost 22). Zdravilo je treba injicirati v zgornji zunanji kvadrant glutealnega območja. Pri injiciranju v glutealno mišico je treba izmenično injicirati v levo in desno glutealno mišico.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, risperidon ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba pri bolnikih v akutno agitiranem ali hudem psihotičnem stanju

Zdravila Paliperidon Teva se ne sme uporabljati, kadar je potreben takojšen nadzor simptomov pri akutno agitiranih ali hudo psihotičnih bolnikih.

Interval QT

Pri predpisovanju paliperidona bolnikom z znano srčnožilno boleznijo ali s podaljšanjem intervala QT v družinski anamnezi ter pri njegovi sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki tudi podaljšajo interval QT, je potrebna previdnost.

Nevroleptični maligni sindrom

Poročali so, da se pri uporabi paliperidona lahko pojavi nevroleptični maligni sindrom (NMS), za katerega so značilni hipertermija, mišična rigidnost, avtonomna nestabilnost, spremenjeno stanje zavesti in povišane ravni kreatinin-fosfokinaze v serumu. Dodatna klinična znaka sta lahko mioglobinurija (rabdomioliza) in akutna ledvična odpoved. Če se pri bolniku pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na NMS, je treba paliperidon ukiniti.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidni simptomi

Zdravila z antagonističnim delovanjem na dopaminske receptorje, so bila povezana z razvojem tardivne diskinezije, za katero so bili značilni ritmični, nehoteni gibi, predvsem jezika in/ali

obraza. Če se pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisliti o prekinitvi uporabe vseh antipsihotikov, vključno s paliperidonom.

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo psihostimulanse (npr. metilfenidat) in paliperidon je potrebna previdnost, ker se ob prilagajanju enega ali obeh zdravil lahko pojavijo ekstrapiramidni simptomi. Priporočljiva je postopna ukinitvev zdravljenja s stimulansi (glejte poglavje 4.5).

Levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza

Pri uporabi paliperidona, so poročali o primerih levkopenije, nevtropenije in agranulocitoze. O agranulocitozi, so v obdobju po pridobitvi dovoljenja za promet, poročali zelo redko (< 1/10.000 bolnikov). Bolnike, ki so že imeli klinično pomembno majhno število levkocitov (WBC - *white blood cell*) ali z zdravilom izzvano levkopenijo/nevtropenijo je treba spremljati prve mesece zdravljenja. Ob pojavu prvih znakov klinično pomembnega zmanjšanja števila levkocitov in odsotnosti drugih vzročnih dejavnikov, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja z zdravilom Paliperidon Teva. Pri bolnikih s klinično pomembno nevtropenijo je treba skrbno spremljati pojav povišane telesne temperature ali drugih simptomov in znakov okužbe in jih zdraviti takoj, ko se pojavijo. Pri bolnikih s hudo nevtropenijo (absolutno število nevtrofilcev < $1 \times 10^9/l$) je potrebno zdravljenje z zdravilom Paliperidon Teva ukiniti in spremljati število levkocitov do normalizacije.

Preobčutljivostne reakcije

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so dobro prenašali peroralni risperidon ali peroralni paliperidon, poročali o redkih primerih anafilaktične reakcije (glejte poglavji 4.1 in 4.8).

Če se pojavi anafilaktična reakcija je treba zdravljenje z zdravilom Paliperidon Teva prekiniti in uvesti klinično primerne splošne podporne ukrepe, bolnike pa skrbno spremljati dokler znaki in simptomi ne izzvenijo (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Med zdravljenjem s paliperidonom so poročali o hiperglikemiji, sladkorni bolezni in poslabšanju že predhodno prisotne sladkorne bolezni, vključno z diabetično komo in ketoacidozo. Priporočila se ustrezno klinično spremljanje v skladu z veljavnimi priporočili za antipsihotike. Bolnike, ki prejemajo paliperidon, je treba spremljati glede simptomov hiperglikemije (kot so polidipsija, poliurija, polifagija in šibkost) ter redno spremljati bolnike s sladkorno boleznijo glede poslabšanja nadzora koncentracije glukoze v krvi.

Povečanje telesne mase

Pri uporabi paliperidona so poročali o pomembnem povečanju telesne mase. Telesno maso je treba redno spremljati.

Uporaba pri bolnikih s tumorji, odvisnimi od prolaktina

Študije tkivnih kultur nakazujejo, da prolaktin lahko spodbuja celično rast v tumorjih dojke pri ljudeh. Čeprav v kliničnih in epidemioloških študijah do zdaj niso ugotovili jasne povezave z uporabo antipsihotikov, pri bolnikih z ustrezno anamnezo priporočamo previdnost. Pri bolnikih s predhodno prisotnimi tumorji, ki bi lahko bili odvisni od prolaktina je treba paliperidon uporabljati previdno.

Ortostatska hipotenzija

Paliperidon lahko pri nekaterih bolnikih povzroči ortostatsko hipotenzijo, ker zavira adrenergične

receptorje alfa. Po zbranih podatkih iz treh s placebom nadzorovanih, šest-tedenskih, preskušanj peroralnih tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem s stalnimi odmerki (3, 6, 9 in 12 mg) je o ortostatski hipotenziji poročalo 2,5 % preiskovancev, ki so se zdravili s peroralnim paliperidonom, v primerjavi z 0,8 % preiskovancev, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih z znano srčnožilno boleznijo (npr. srčnim popuščanjem, miokardnim infarktom ali ishemijo, motnjami prevajanja), možganskožilnimi boleznimi ali stanji, ki povečujejo tveganje za hipotenzijo (npr. dehidracija in hipovolemija), je treba paliperidon uporabljati previdno.

Epileptični napadi

Paliperidon je treba uporabljati previdno pri bolnikih z epileptičnimi napadi v anamnezi ali z drugimi stanji, ki lahko znižajo prag za epileptični napad.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic so koncentracije paliperidona v plazmi povečane, zato pri bolnikih z blago ledvično okvaro se priporoča prilagoditev odmerka. Uporaba paliperidona pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 50 ml/min) ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara jeter

Podatkov o uporabi pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni (razred C po Child-Pughovi lestvici). Če se paliperidon uporablja pri takih bolnikih, je potrebna previdnost.

Starejši bolniki z demenco

Paliperidona niso preučevali pri starejših bolnikih z demenco. Pri starejših bolnikih z demenco in dejavniki tveganja za možgansko kap je treba paliperidon uporabljati previdno.

Šteje se, da spodaj navedene izkušnje z risperidonom veljajo tudi za paliperidon.

Celokupna smrtnost

V metaanalizi 17 nadzorovanih kliničnih preskušanj so pri starejših bolnikih z demenco, zdravljenih z drugimi atipičnimi antipsihotiki, vključno z risperidonom, aripiprazolom, olanzapinom in kvetiapiinom, ugotovili povečano tveganje za smrt v primerjavi s placebom. Pri tistih, ki so jih zdravili z risperidonom, je bila smrtnost 4 %, v primerjavi s 3,1 % pri placebu.

Možganskožilni neželeni učinki

V randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih populacije z demenco, zdravljene z nekaterimi atipičnimi antipsihotiki, vključno z risperidonom, aripiprazolom in olanzapinom, so opazili približno 3-krat povečanje tveganja za možganskožilne neželene učinke. Mehanizem nastanka tega povečanega tveganja ni znan.

Parkinsonova bolezen in demenca z Lewyjevim telesci

Zdravnik mora pretehtati tveganja in koristi predpisovanja paliperidona bolnikom s Parkinsonovo boleznijo ali demenco z Lewyjevim telesci (DLB), ker imata obe skupini lahko povečano tveganje za pojav nevroleptičnega malignega sindroma in tudi povečano občutljivost na antipsihotike. Poleg ekstrapiramidnih simptomov lahko med znake povečane občutljivosti sodijo zmedenost, otopelost in nestabilna drža s pogostimi padci.

Priapizem

Poročali so, da antipsihotiki z zaviralnim delovanjem na adrenergične receptorje alfa (vključno z risperidonom) povzročajo priapizem. O pojavu priapizma so poročali tudi v obdobju

spremljanja po začetku trženja peroralnega paliperidona. Paliperidon je aktivni presnovek risperidona. Bolnike je treba poučiti, da poiščejo nujno zdravniško pomoč, če priapizem ne izveni v 4 urah.

Uravnavanje telesne temperature

Antipsihotikom pripisujejo motenje sposobnosti telesa za zniževanje temperature telesnega jedra. Pri predpisovanju paliperidona bolnikom, ki se lahko znajdejo v okoliščinah, ko se poviša temperatura jedra, npr. naporna telesna vadba, izpostavljenost skrajni vročini, sočasno jemanje zdravil z antiholinergičnim delovanjem ali dehidracija, se priporoča previdnost.

Venski trombembolizem

Pri uporabi antipsihotičnih zdravil, so poročali o primerih venskega trombembolizma (VTE-*venous thromboembolism*). Bolniki, ki jemljejo antipsihotike, imajo pogosto pridobljene dejavnike tveganja za VTE, zato je pred in med zdravljenjem s paliperidonom treba preveriti vse morebitne dejavnike tveganja za VTE in uvesti preventivne ukrepe.

Antiemetično delovanje

V predkliničnih študijah paliperidona so opazili antiemetično delovanje. Če se to pojavi pri človeku, lahko prikrije znake in simptome prevelikega odmerjanja nekaterih zdravil ali stanj, kot so intestinalna obstrukcija, Reyev sindrom in možganski tumor.

Injiciranje

Potrebna je previdnost, da se zdravila Paliperidon Teva pomotoma ne injicira v krvno žilo.

Sindrom ohlapne šarenice

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili z antagonističnim učinkom na receptorje alfa-1a, kakršno je tudi paliperidon (glejte poglavje 4.8), so med operacijo sive mreže opazili sindrom ohlapne šarenice (IFIS - *intraoperative floppy iris syndrome*).

IFIS lahko poveča tveganje za nastanek zapletov na očeh med operacijo in po operaciji. Očesni kirurg mora biti pred operacijo seznanjen, če bolnik jemlje oziroma je jemal zdravila z antagonističnim učinkom na receptorje alfa-1a. Možnih koristi ukinitve zdravljenja z zaviralci receptorjev alfa-1 pred operacijo sive mreže niso ugotovili in jih je treba pretehtati glede na tveganja ob ukinitvi antipsihotičnega zdravljenja.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasnem predpisovanju paliperidona z zdravili, za katere je znano, da podaljšajo interval QT, npr. antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, dizopiramid), antiaritmiki razreda III (npr. amiodaron, sotalol), nekateri antihistaminiki, nekateri drugi antipsihotiki in nekateri antimalariki (npr. meflokin), morate biti previdni. Ta seznam je okviren in ne vsebuje vseh učinkovin.

Možnost, da bo zdravilo Paliperidon Teva vplivalo na druga zdravila

Ni pričakovati, da bi paliperidon povzročil klinično pomembne farmakokinetične interakcije z zdravili, ki se presnavljajo preko izocimov citokroma P-450.

Ker paliperidon primarno deluje na osrednje živčevje (glejte poglavje 4.8), je treba paliperidon uporabljati previdno v kombinaciji z drugimi zdravili, ki tudi delujejo na osrednje živčevje, kot so anksiolitiki, večina antipsihotikov, hipnotiki, opioidi in podobno ali z alkoholom.

Paliperidon ima lahko antagonističen učinek na levodopo in druge agoniste dopamina. Če je ta kombinacija, predvsem v zadnjem stadiju Parkinsonove bolezni, vseeno potrebna, je treba predpisati najmanjši učinkoviti odmerek vsakega od teh zdravil.

Zaradi potenciala paliperidona za povzročitev ortostatske hipotenzije (glejte poglavje 4.4), je pri sočasni uporabi paliperidona in drugih zdravil z enakim potencialom, kot so drugi antipsihotiki, triciklični antidepresivi, mogoče opaziti aditivni učinek.

Če se paliperidon uporablja sočasno z zdravili, za katere je znano, da znižajo prag za epileptične napade (kot so fenotiazini ali butirofenoni, triciklični antidepresivi ali selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), tramadol, meflokin itd.), je potrebna previdnost.

Sočasna uporaba peroralnih tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem v stanju dinamičnega ravnovesja (12 mg na dan) in tablet natrijevega valproata/valprojske kisline (divalproeks) s podaljšanim sproščanjem (500 mg do 2.000 mg enkrat na dan) ni vplivala na farmakokinetiko valproata v stanju dinamičnega ravnovesja.

Študij medsebojnega delovanja paliperidona in litija niso izvedli, vendar ni verjetno, da bo prišlo do farmakokinetične interakcije.

Možnost, da bodo druga zdravila vplivala na zdravilo Paliperidon Teva

Študije *in vitro* kažejo, da sta encima CYP2D6 in CYP3A4 minimalno vključena v presnovo paliperidona, vendar ni *in vitro* in *in vivo* znakov, da imata ta dva izoencima pomembno vlogo pri presnovi paliperidona. Pri sočasni uporabi peroralnega paliperidona in paroksetina, močnega zaviralca encima CYP2D6, ni bilo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko paliperidona.

Sočasna uporaba peroralnega paliperidona s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan in 200 mg karbamazepina dvakrat na dan je zmanjšala povprečne vrednosti C_{max} in AUC paliperidona v stanju dinamičnega ravnovesja za približno 37 %. To zmanjšanje je, v veliki meri, povzročeno s 35 % povečanjem ledvičnega očistka paliperidona, verjetno zaradi indukcije ledvičnega P-gp s karbamazepinom. Majhno zmanjšanje količine učinkovine, ki se izloči nespremenjena z urinom kaže, da ima sočasno jemanje s karbamazepinom majhen učinek na metabolizem preko CYP ali biološko uporabnost paliperidona. Pri večjih odmerkih karbamazepina se lahko pojavi večje zmanjšanje koncentracij paliperidona v plazmi. Ob uvajanju karbamazepina je treba odmerek zdravila Paliperidon Teva ponovno oceniti in ga po potrebi povečati. Ob prekinitvi karbamazepina je treba odmerek zdravila Paliperidon Teva ponovno oceniti in po potrebi zmanjšati.

Sočasna uporaba enkratnega 12 mg odmerka peroralnega paliperidona s podaljšanim sproščanjem in tablet natrijevega divalproeksa s podaljšanim sproščanjem (dve tableti po 500 mg enkrat na dan) je za približno 50 % povečala vrednosti C_{max} in AUC paliperidona, kar je verjetno posledica povečane peroralne absorpcije. Ker niso opazili nobenega učinka na sistemski očistek, ne pričakujejo klinično pomembne interakcije med tabletami natrijevega divalproeksa s podaljšanim sproščanjem in intramuskularno injiciranim paliperidonom. Te interakcije z zdravilom Paliperidon Teva niso preučevali.

Sočasna uporaba zdravila Paliperidon Teva in risperidona ali peroralnega paliperidona

Paliperidon je glavni aktivni presnovek risperidona, zato je pri daljši sočasni uporabi

paliperidona in risperidona ali peroralnega paliperidona potrebna previdnost. Podatki o varnosti sočasne uporabe paliperidona in drugih antipsihotikov so omejeni.

Sočasna uporaba zdravila Paliperidon Teva in psihostimulansov

Kombinirana uporaba psihostimulansov (npr. metilfenidata) in paliperidona lahko ob spremembi enega ali obeh zdravil povzroči ekstrapiramidne simptome (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi paliperidona med nosečnostjo ni zadostnih podatkov. V študijah na živalih intramuskularno injicirani paliperidonijev palmitat in peroralni paliperidon nista bila teratogena, opazili pa so druge vrste reprodukcijske toksičnosti (glejte poglavje 5.3). Pri novorojenčkih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni paliperidonu, obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojenčke skrbno nadzirati. Zdravila Paliperidon Teva ne smete uporabljati med nosečnostjo, če ni nujno.

Dojenje

Paliperidon se izloča v materino mleko v tolikšni meri, da bi verjetno vplival na dojenčka, če bi doječa mati jemala terapevtske odmerke zdravila. Med dojenjem se ne sme jemati zdravila Paliperidon Teva.

Plodnost

V nekliničnih študijah niso opazili pomembnih učinkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Paliperidon ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi možnega delovanja na živčevje in vid, kot so sedacija, somnolenca, sinkopa in zamegljen vid (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnikom svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler ne bodo poznali svoje individualne občutljivosti za zdravilo Paliperidon Teva.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, so bili nespečnost, glavobol, anksioznost, okužba zgornjih dihal, reakcija na mestu injiciranja, parkinsonizem, povečana telesna masa, akatizija, agitacija, sedacija/somnolenca, navzea, zaprtje, omotica, mišično-skeletna bolečina, tahikardija, tremor, bolečina v trebuhu, bruhanje, driska, utrujenost in distonija. Kaže, da so od naštetih - akatizija in sedacija/somnolenca odvisne od odmerka.

Seznam neželenih učinkov

Naslednji neželeni učinki so vsi tisti, ki so bili poročani pri paliperidonu s pogostnostjo ocenjeno iz kliničnih preskušanj paliperidonijevega palmitata. Pri navajanju pogostnosti neželenih učinkov so uporabljeni naslednji izrazi in pogostnosti: *zelo pogosti* ($\geq 1/10$), *pogosti* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *občasni* ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), *redki* ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), *zelo redki* ($< 1/10.000$) in *neznana pogostnost* (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinek				
	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost ^a
Infekcijske in parazitske bolezni		okužba zgornjih dihal, okužba sečil, gripa	pljučnica, bronhitis, okužba dihal, sinuzitis, cistitis, okužba ušesa, tonzilitis, onihomikoza, celulitis	okužba očesa, akarodermatitis, podkožni absces	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			zmanjšano število levkocitov, trombocitopenija, anemija	nevtropenija, povečano število eozinofilcev	agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost		anafilaktična reakcija
Bolezni endokrinega sistema		hiperprolaktinemija ^b		motnje v izločanju antidiuretičnega hormona, prisotnost glukoze v urinu	
Presnovne in prehranske motnje		hiperglikemija, povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase, zmanjšan apetit	sladkorna bolezen ^d , hiperinsulinemija, povečan apetit, anoreksija, povečana koncentracija trigliceridov v krvi, povečana koncentracija holesterola v krvi	diabetična ketoacidoza, hipoglikemija, polidipsija	zastrupitev z vodo
Psihiatrične motnje	nespečnost ^e	agitacija, depresija, anksioznost	motnje spanja, manija, zmanjšan libido, nervoznost, nočne more	katatonija, stanje zmedenosti, somnambulizem, čustvena otopelost, anorgazmija	s spanjem povezane motnje hranjenja
Bolezni živčevja		parkinsonizem ^c , akatizija ^c , sedacija/somnolenca, distonija ^c , omotičnost, diskinezija ^c , tremor, glavobol	tardivna diskinezija, sinkopa, psihomotorična hiperaktivnost, posturalna omotica, motnje pozornosti, disartrijska, disgevizija, hipestezija, parestezija	nevroleptični maligni sindrom, možganska ishemija, neodzivnost na dražljaje, izguba zavesti, zmanjšana stopnja zavesti, konvulzije ^e , motnje ravnotežja, motnje v koordinaciji	diabetična koma, tresenje glave

Očesne bolezni			zamegljen vid, konjunktivitis, suhe oči	glavkom, motnja premikanja oči, obračanje oči, fotofobija, povečano solzenje, očesna hiperemija	sindrom ohlapne šarenice (medoperativni)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavica, tinitus, bolečina v ušesu		
Srčne bolezni		tahikardija	atrioventrikularni blok, motnje prevajanja, podaljšan interval QT na elektrokardiogramu, sindrom posturalne ortostatske tahikardije, bradikardija, nenormalen elektrokardiogram, palpitacije	atrijska fibrilacija, sinusna aritmija	
Žilne bolezni		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska hipotenzija	venska tromboza, zardevanje	pljučna embolija, ishemija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj, kongestija nosne sluznice	dispneja, kongestija dihalnih poti, piskajoče dihanje, faringolaringealna bolečina, epistaksa	sindrom apneje v spanju, pljučna kongestija, hropenje	hiperventilacija, aspiracijska pljučnica, disfonija
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu, bruhanje, navzea, zaprtje, driska, dispepsija, zobobol	neudobje v trebuhu, gastroenteritis, disfagija, suha usta, flatulenca	pankreatitis, otečen jezik, inkontinenca blata, fekalom, heilitis	intestinalna obstrukcija, ileus
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povečana koncentracija transaminaz,	povečana koncentracija gama-glutamil transferaze, zvišane koncentracije jetrnih encimov		zlatenica
Bolezni kože in podkožja			urtikarija, pruritus, izpuščaj, alopecija, ekcem, suha koža, eritem, akne	medikamentozni izpuščaj, hiperkeratoza, prhljaj	StevensJohnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, angioedem, sprememba barve kože, seboroični dermatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišično-skeletna bolečina, bolečine v hrbtu, artralgija	povečana koncentracija kreatin fosfokinaze v krvi, mišični krči, otrdelost sklepov, šibkost mišic, bolečine v vratu	rabdiomioliza, otekanje sklepov	nenormalna telesna drža

Bolezni sečil			inkontinenca urina, polakisurija, disurija	zastoj urina	
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju					sindrom odtegnitve zdravila pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk		amenoreja, galaktoreja,	erektilna disfunkcija, motnje ejakulacije, menstrualne motnje ^c , ginekomastija, spolna disfunkcija, bolečine v dojkah	neprijeten občutek v dojkah, nabreklost dojk, povečanje dojk, izcedek iz nožnice	priapizem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija, astenija, utrujenost, reakcija na mestu injiciranja	edem obraza, edem ^c , povišana telesna temperatura, nenormalna drža, bolečina v prsnem košu, neprijeten občutek v prsnem košu, splošno slabo počutje, induracija	hipotermija, mrazenje, žeja, sindrom odtegnitve zdravila, absces na mestu injiciranja, celulitis na mestu injiciranja, cista na mestu injiciranja, hematoma na mestu injiciranja	znižana telesna temperatura, nekroza na mestu injiciranja, razjeda na mestu injiciranja
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			padci		

^a V kliničnih preskušanjih s paliperidonijevim palmitatom teh neželenih učinkov niso opazili, zato je njihova pogostnost opredeljena kot "neznana pogostnost". Izhajajo iz spontanah poročil v obdobju trženja in njihove pogostnosti ni mogoče določiti, ali iz podatkov kliničnih preskušanj in/ali poročil v obdobju trženja z risperidonom (katera koli farmacevtska oblika) ali peroralnim paliperidonom.

^b Glejte 'hiperprolaktinemija' spodaj.

^c Glejte 'ekstrapiramidni simptomi' spodaj.

^d V s placebom nadzorovanih preskušanjih so pri bolnikih, zdravljenih s paliperidonom poročali o sladkorni bolezni pri 0,32 % bolnikov v primerjavi s 0,39 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. V kliničnih preskušanjih je bila skupna pojavnost pri bolnikih, zdravljenih s paliperidonijevim palmitatom 0,65 %.

^e **Nespečnost vključuje:** težave ob uspanju, prebujanje ponoči; **Konvulzije vključujejo:** konvulzije tipa grand mal; **Edem vključuje:** generaliziran edem, periferni edem, vtisljiv (pitting) edem; **Motnje menstruacije vključujejo:** zapoznelo menstruacijo, neredne menstruacije, oligomenorejo.

Neželeni učinki, opaženi pri zdravilih z risperidonom

Paliperidon je aktivni presnovek risperidona, zato sta njuna profila neželenih učinkov (peroralne oblike in injekcije) povezana.

Opis izbranih neželenih učinkov

Anafilaktična reakcija

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so predhodno prenašali peroralni risperidon ali peroralni paliperidon, poročali o redkih primerih anafilaktične reakcije po injekciji paliperidona (glejte poglavje 4.4).

Reakcije na mestu injiciranja

Najpogosteje poročan neželeni učinek, povezan z mestom injiciranja, je bila bolečina. Večina teh reakcij je bila blaga do zmerna. V vseh študijah faze 2 in 3 s paliperidonom se je pogostnost in intenzivnost bolečine na mestu injiciranja, ki so jo ocenjevali z vizualno analogno skalo (VAS), sčasoma zmanjšala. Injiciranje v deltoidno mišico so bolniki ocenili kot rahlo bolj boleče kot injiciranje v glutealno mišico. Ostale reakcije na mestu injiciranja, ki so vključevale induracijo (pogosta), srbenje (občasno) in noduluse (redki), so bile večinoma blage.

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

EPS so vključevali združeno analizo naslednjih terminov: parkinsonizem (vključuje prekomerno izločanje slin, otrdelost mišic in skeleta, parkinsonizem, slinjenje, fenomen zobatega kolesa, bradikinezijo, hipokinezijo, obraz kot maska (oslabljena obrazna mimika), mišično napetost, akinezijo, okorel vrat, rigidnost mišic, parkinsonska drža in nenormalni glabelarni refleksi, parkinsonski tremor v mirovanju); akatizija (vključuje akatizijo, nemir, hiperkinezijo, sindrom nemirnih nog); diskinezija (vključuje diskinezijo, trzanje mišic, horeoatetozo, atetozo, in mioklonus); distonija (vključuje distonijo, hipertonijo, tortikolis, nenadzorovano krčenje mišic, krčenje mišic, blefarospazem, okulogiracijo, paralizo jezika, obrazne spazme, laringospazem, miotonijo, opistotonus, orofaringealne krče, plevrototonus, spazme jezika in trizmus) in tremor. Potrebno je opozoriti, da je vključen širši spekter simptomov, ki niso nujno ekstrapiramidnega izvora.

Povečanje telesne mase

V 13-tedenski študiji, s 150 mg uvajalnim odmerkom, so pri deležu preiskovancev z nenormalnim povečanjem telesne mase $\geq 7\%$ opazili z odmerkom povezan trend. Incidenca povečanja telesne mase v skupini, ki je prejemale placebo je bila 5 % ter 6, 8 in 13 % v skupinah, ki so prejemale paliperidon v odmerku 25 mg, 100 mg oziroma 150 mg.

Med 33-tedenskim odprtim prehodnim/vzdrževalnim obdobjem preskušanja dolgotrajnega preprečevanja ponovitve bolezni je to merilo doseglo 12 % preiskovancev, ki so jih zdravili s paliperidonom (povečanje telesne mase za $\geq 7\%$ od dvojno slepe faze do zaključka); povprečna sprememba telesne mase (standardni odklon) od začetka odprte faze je bila +0,7 (4,79) kg.

Hiperprolaktinemija

V kliničnih preskušanjih so pri preiskovancih obeh spolov opazili povečanje mediane vrednosti serumskega prolaktina pri zdravljenju s paliperidonom. O neželenih učinkih, ki bi lahko nakazovali na povečanje prolaktina (npr. amenoreja, galaktoreja, motnje menstruacije, ginekomastija) pa so poročali pri skupaj $< 1\%$ preiskovancev.

Učinki pri skupini zdravih

Pri uporabi antipsihotikov lahko pride do podaljšanja intervala QT, ventrikularnih aritmij (ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija), nenadne nepojasnjene smrti, srčnega zastoja in *torsade de pointes*.

Pri antipsihotikih so poročali o primerih venske tromboembolije, vključno s primeri pljučne embolije in globoke venske tromboze (neznana pogostnost).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Na splošno lahko pričakujemo znake in simptome, ki so posledica prekomernih znanih farmakoloških učinkov paliperidona, to so zaspanost in sedacija, tahikardija, hipotenzija, podaljšanje intervala QT in ekstrapiramidni simptomi. Pri enem bolniku, ki je vzel prevelik odmerek peroralnega paliperidona, so poročali o tahikardiji torsade de pointes in ventrikularni fibrilaciji. V primeru akutnega prevelikega odmerjanja je treba upoštevati možnost, da je bolnik hkrati zaužil več različnih zdravil.

Ravnanje

Pri oceni potrebe po zdravljenju in bolnikovega okrevanja je treba upoštevati podaljšano sproščanje zdravila in dolg razpolovni čas paliperidona. Specifičnega antidota za paliperidon ni. Uvesti je treba splošne podporne ukrepe. Vzpostavite in vzdržujte prehodno dihalno pot ter zagotovite zadostno oksigenacijo in ventilacijo.

Takoj je treba začeti spremljanje srca in ožilja, ki mora vključevati neprekinjeno elektrokardiografsko spremljanje zaradi morebitnih aritmij. Hipotenzijo in cirkulatorni kolaps je treba zdraviti z ustreznimi ukrepi, kot so dajanje intravenskih tekočin in/ali simpatikomimetikov. Če so ekstrapiramidni simptomi hudi, je treba uporabiti antiholinergike. S pozornim nadziranjem in spremljanjem je treba nadaljevati, dokler bolnik ne okreva.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, drugi antipsihotiki, oznaka ATC: N05AX13
Zdravilo Paliperidon Teva vsebuje racemno mešanico (+) in (-) paliperidona.

Mehanizem delovanja

Paliperidon je selektiven zaviralec učinkov monoaminov in njegove farmakološke lastnosti se razlikujejo od lastnosti klasičnih nevroleptikov. Paliperidon se močno veže na serotoninske receptorje 5-HT₂ in dopaminske receptorje D₂. Paliperidon zavira tudi adrenergične receptorje alfa-1 in v manjši meri tudi histaminske receptorje H₁ in adrenergične receptorje alfa-2. Farmakološko delovanje (+) in (-) enantiomera paliperidona je kvalitativno in kvantitativno podobno.

Paliperidon se ne veže na holinergične receptorje. Čeprav je paliperidon močan antagonist D₂ in menijo, da tako ublaži pozitivne simptome shizofrenije, v primerjavi s klasičnimi nevroleptiki povzroči manj katepsije in manj oslabi motorično funkcijo. Dominantni antagonizem serotonina v osrednjem živčevju lahko zmanjša nagnjenost paliperidona k povzročanju ekstrapiramidnih neželenih učinkov.

Klinična učinkovitost

Akutno zdravljenje shizofrenije

Učinkovitost paliperidona pri zdravljenju akutne shizofrenije so ugotavljali v štirih (eni 9-tedenski in trije 13-tedenski) kratkotrajnih, dvojno slepih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah s fiksnim odmerkom pri hospitaliziranih odraslih bolnikih z akutnim

relapsom, ki so ustrezali merilom za shizofrenijo DSM-IV. V teh študijah so fiksne odmerke paliperidona dajali 1., 8. in 36. dan v devettedenski študiji, v 13-tedenskih študijah pa še 64. dan. Med akutnim zdravljenjem shizofrenije s paliperidonom ni bilo treba dodajati drugih peroralnih antipsihotikov. Primarni končni cilj učinkovitosti je bil definiran kot zmanjšanje skupne vrednosti v lestvici pozitivnih in negativnih sindromov (PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale), kot je prikazano v spodnji preglednici. Lestvica PANSS je validiran vprašalnik z več postavkami, sestavljen iz petih dejavnikov za ocenjevanje pozitivnih simptomov, negativnih simptomov, neorganiziranih misli, nenadzorovane sovražnosti/razburjenja in tesnobe/depresije. Funkcioniranje bolnikov so ocenjevali z lestvico za oceno osebnostnega in socialnega delovanja (PSP - Personal and Social Performance). PSP je validirana lestvica, ki jo izpolni zdravnik, meri pa osebno in socialno delovanje na štirih področjih: družbeno koristne dejavnosti (delo in študij), osebna in družbena razmerja, samooskrba ter moteče in agresivno vedenje.

V 13-tedenski študiji (n = 636) so primerjali tri fiksne odmerke paliperidona (uvajalno injiciranje 150 mg v deltoidno mišico, ki so mu sledili trije odmerki, injicirani v glutealno ali deltoidno mišico po 25 mg/4 tedne, 100 mg/4 tedne ali 150 mg/4 tedne) s placebom. Vsi trije odmerki paliperidona so bili učinkovitejši od placeba pri izboljševanju skupne vrednosti lestvice PANSS. V tej študiji so v skupinah, ki so ju zdravili s 100 mg/4 tedne in 150 mg /4 tedne dokazali statistično pomembno superiornost rezultata PSP v primerjavi s placebom, pri skupini, ki so jo zdravili s 25 mg/4 tedne pa ne. Ti rezultati podpirajo učinkovitost med celotnim trajanjem zdravljenja in izboljšanja v vrednosti lestvice PANSS, ki so jo opazili že 4. dan, pri čemer sta se v skupinah, ki sta prejemale 25 in 150 mg paliperidona, do osmega dneva pomembno razlikovala od placeba.

Druge študije so pokazale statistično pomembne rezultate v korist paliperidona, razen v eni študiji pri odmerku 50 mg (glejte spodnjo preglednico).

Skupna vrednost lestvice pozitivnih in negativnih sindromov shizofrenije (PANSS) – sprememba od izhodišča do končne točke – s prenosom zadnjega opažanja (LOCF) pri študijah R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 in R092670-PSY-3007: niz primarnih analiz učinkovitosti					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Srednja izhodiščna vrednost (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Srednja sprememba (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Vrednost p (v primerjavi s placebom)	--	0,034	--	< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Srednja izhodiščna vrednost (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Srednja sprememba (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Vrednost p (v primerjavi s placebom)	--	--	0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Srednja izhodiščna vrednost (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Srednja sprememba (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
Vrednost p (v primerjavi s placebom)	--	0,015	0,017	< 0,001	--

R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Srednja izhodiščna vrednost (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Srednja sprememba (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
Vrednost p (v primerjavi s placebom)	--	--	0,001	< 0,0001	--

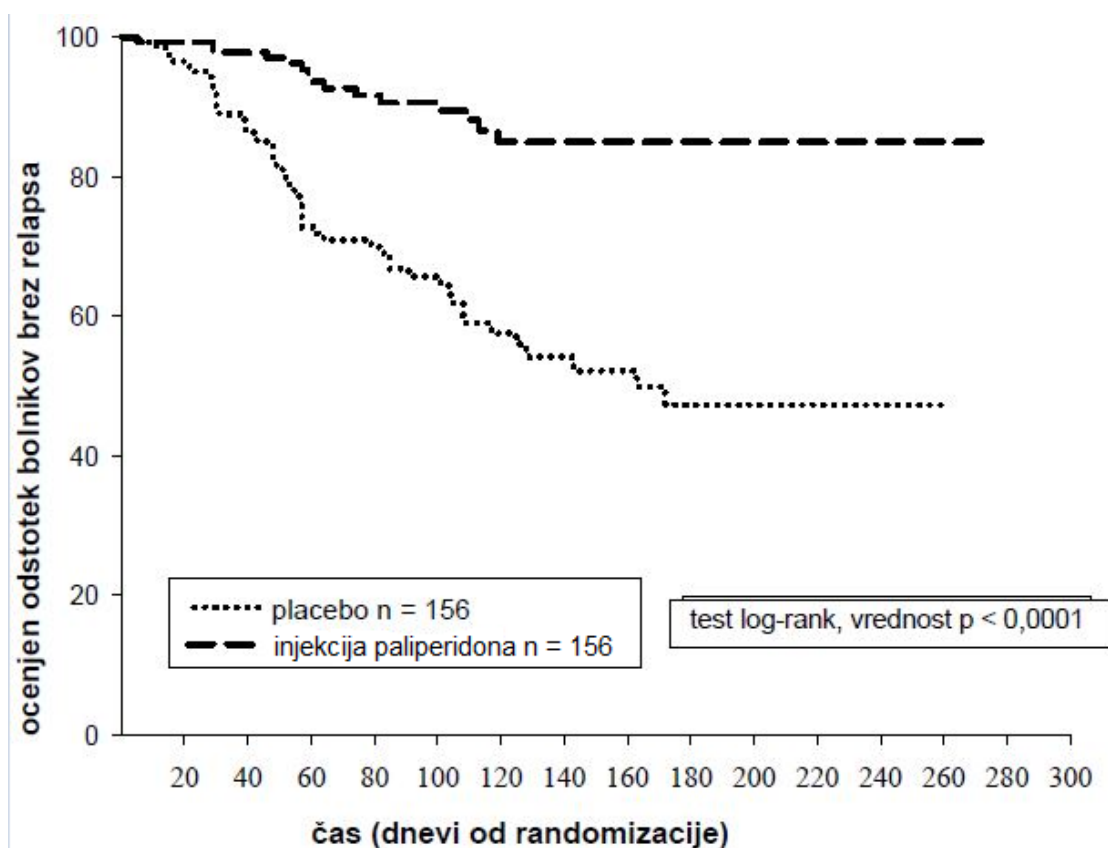
* V študiji R092670-PSY-3007 so uvajalni odmerek 150 mg prvi dan dali vsem preiskovancem v skupinah, ki so jih zdravili s paliperidonom, nato je sledil dodeljeni odmerek.

Opomba: negativna sprememba rezultata pomeni izboljšanje.

Vzdrževanje nadzora simptomov in zakasnitev relapsa shizofrenije

Učinkovitost paliperidona pri vzdrževanju nadzora simptomov in zakasnitvi relapsa shizofrenije so ugotovili v dolgotrajni, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji s spremenljivim odmerkom, v kateri je sodelovalo 849 odraslih (starostniki niso bili vključeni), ki so izpolnjevali merila za shizofrenijo DSM-IV. Ta študija je obsegala 33-tedensko odprto akutno zdravljenje in randomizirano,

dvojno slepo, s placebom nadzorovano fazo stabilizacije, s čemer so opazovali relapse, ter 52-tedensko odprto podaljšano obdobje. V tej študiji so paliperidon dajali v odmerkih 25, 50, 75 in 100 mg enkrat na mesec; odmerek 75 mg je bil dovoljen samo v 52-tedenskem odprtem podaljškju. Preiskovanci so v 9-tedenskem prehodnem obdobju prejeli fleksibilne odmerke (25-100 mg) paliperidona. Sledilo je 24-tedensko vzdrževalno obdobje, v katerem so preiskovanci morali imeti vrednost PANSS ≤ 75 . Prilagajanje odmerjanja je bilo dovoljeno samo v prvih 12 tednih vzdrževalnega obdobja. Skupno 410 stabiliziranih bolnikov so naključno razporedili v skupino, ki je prejela paliperidon (mediana trajanja 171 dni [razpon od 1 dneva do 407 dni]), ali v skupino, ki je prejela placebo (mediana trajanja 105 dni [razpon od 8 dni do 441 dni]), dokler ni prišlo do relapsa simptomov shizofrenije v različno dolgi dvojno slepi fazi. Preskušanje je bilo predčasno prekinjeno zaradi učinkovitosti zdravila, saj so pri bolnikih, ki so se zdravili s paliperidonom, opazili pomembno daljši čas do relapsa ($p < 0,0001$, slika 1) kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (razmerje tveganja = 4,32; 95 % IZ: 2,4-7,7).



Slika 1: Kaplan-Meierjeva ocena časa do relapsa – vmesna analiza (niz vmesnih analiz pri

populaciji, ki so jo nameravali zdraviti)

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila (EMA) je odstopila od obveznosti predložitve rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje paliperidon, pri vseh podskupinah pediatrične populacije s shizofrenijo. Za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Paliperidonijev palmitat je ester palmitinske kisline in paliperidona in je predzdravilo paliperidona. Zaradi izjemno majhne topnosti v vodi se po intramuskularnem injiciranju paliperidonijev palmitat počasi raztaplja, nato pride do hidrolize v paliperidon in absorpcije v sistemski krvi obtok. Po enkratnem intramuskularnem odmerku se koncentracije paliperidona v plazmi postopoma večajo in pri mediani vrednosti T_{max} 13 dni dosežejo največje koncentracije v plazmi. Sproščanje učinkovine se začne že 1. dan in traja vsaj 4 mesece.

Po intramuskularnem injiciranju enkratnih odmerkov (25-150 mg) v deltoidno mišico so v povprečju opazili za 28 % večjo vrednost C_{max} kot pri injiciranju v glutealno mišico. Uvajalni intramuskularni injiciranja v deltoidno mišico (150 mg prvi dan in 100 mg osmi dan) omogočata hitro doseganje terapevtske koncentracije. Mehanizem sproščanja in režim odmerjanja paliperidona zagotavljata vzdrževanje terapevtskih koncentracij. Po injiciranju paliperidona v obliki suspenzije s podaljšanim sproščanjem v odmerkih od 25 do 150 mg je bila skupna izpostavljenost paliperidonu sorazmerna z odmerkom. C_{max} pa je bila manj kot sorazmerna z odmerki, večjimi od 50 mg. Povprečno razmerje med najvišjo in najnižjo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja pri 100 mg odmerku paliperidona je bilo po injiciranju v glutealno mišico 1,8, v deltoidno pa 2,2. Mediana vrednost navideznega razpolovnega časa paliperidona po injiciranju paliperidona v obliki suspenzije s podaljšanim sproščanjem v razponu odmerkov od 25 do 150 mg je bila od 25 do 49 dni.

Absolutna biološka uporabnost paliperidonijevega palmitata po injiciranju paliperidona v obliki suspenzije s podaljšanim sproščanjem je 100 %.

Po injiciranju paliperidonijevega palmitata se (+) in (-) enantiomera med seboj pretvorita tako, da je razmerje AUC med (+) in (-) enantiomerom približno 1,6-1,8.

Vezava racemnega paliperidona na plazemske beljakovine je 74 %.

Biotransformacija in izločanje

En teden po uporabi enkratnega peroralnega odmerka 1 mg ^{14}C -paliperidona s takojšnjim sproščanjem, se je 59 % odmerka izločilo nespremenjenega z urinom, kar kaže, da se paliperidon v jetrih ne presnavlja v veliki meri. Približno 80 % uporabljene radioaktivnosti so odkrili v urinu, 11 % pa v blatu. *In vivo* so odkrili štiri presnovne poti, od katerih nobena ni predstavljala več kot 6,5 % odmerka: dealkilacija, hidroksilacija, dehidrogenacija in cepitev benzizoksazola. Čeprav študije *in vitro* kažejo, da pri presnovi paliperidona sodelujeta tudi encima CYP2D6 in CYP3A4, *in vivo* ni dokazov, da bi ta dva izoencima imela pomembno vlogo pri presnovi paliperidona. Analize populacijske farmakokinetike niso pokazale nobene razlike v navideznem očistku paliperidona po zaužitju peroralnega paliperidona med bolniki s hitro in počasno presnovo substratov encima CYP2D6. Študije *in vitro* na človeških jetrnih mikrosomih so pokazale, da paliperidon bistveno ne zavira presnove zdravil, ki se presnavljajo z izoencimi citokroma P450, vključno s CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 in CYP3A5.

Študije *in vitro* so pokazale, da je paliperidon substrat P-gp in šibek zaviralec P-gp pri velikih koncentracijah. Podatkov *in vivo* ni, klinična pomembnost pa ni znana.

Dolgodelujoči injicirani paliperidonijev palmitat v primerjavi s peroralnim paliperidonom s podaljšanim sproščanjem

Zdravilo Paliperidon Teva je zasnovano tako, da se daje paliperidon en mesec, medtem ko se peroralni paliperidon s podaljšanim sproščanjem jemlje vsak dan. Uvajalni režim zdravila Paliperidon Teva (150 mg/100 mg v deltoidno mišico 1. dan/8. dan) je bil zasnovan tako, da hitro dosežemo koncentracije paliperidona v stanju dinamičnega ravnovesja, kadar se zdravljenje uvaja brez peroralnih zdravil.

Na splošno so bile celokupne plazemske koncentracije paliperidona ob uvajanju znotraj razpona izpostavljenosti 6-12 mg peroralnega paliperidona s podaljšanim sproščanjem. Uporaba uvajalnega režima paliperidona je omogočila, da so plazemske koncentracije pri bolnikih ostale znotraj razpona izpostavitve 6-12 mg peroralnega paliperidona s podaljšanim sproščanjem, tudi v dnevih pred naslednjim odmerkom (8. in 36. dan). Zaradi razlike v mediani farmakokinetičnih profilov med obema zdraviloma, je pri neposredni primerjavi njunih farmakokinetičnih lastnosti potrebna previdnost.

Okvara jeter

Paliperidon se v jetih presnavlja v manjšem obsegu. Čeprav paliperidona niso preučevali pri bolnikih z okvaro jeter, pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni treba prilagajati odmerka. V študiji peroralnega paliperidona pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici) so bile koncentracije prostega paliperidona v plazmi podobne kot pri zdravih preiskovancih. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter paliperidona niso preučevali.

Okvara ledvic

Izločanje enkratnega odmerka 3 mg paliperidona v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem so preučevali pri preiskovancih z različnimi stopnjami delovanja ledvic. Izločanje paliperidona se je zmanjšalo skladno z zmanjšanjem ocenjenega očistka kreatinina. Skupni očistek paliperidona se je pri preiskovancih z okvaro ledvic v povprečju zmanjšal za 32 % pri blagi ($CrCl = 50$ do < 80 ml/min), 64 % pri zmerni ($CrCl = 30$ do < 50 ml/min) in 71 % pri hudi ($CrCl = 10$ do < 30 ml/min) ledvični okvari, kar je skladno s povprečnim povečanjem izpostavitve (AUC_{inf}) 1,5-, 2,6- oziroma 4,8-krat v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Zaradi majhnega števila podatkov o paliperidonu pri preiskovancih z blago okvaro ledvic in farmakokinetičnih simulacij je priporočeno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Populacijske farmakokinetične analize niso pokazale nobenih razlik v farmakokinetiki zdravila pri uporabi v različnih starostnih skupinah.

Indeks telesne mase (ITM)/telesna masa

Farmakokinetične študije paliperidonijevega palmitata so pokazale nekoliko manjše (10-20 %) koncentracije paliperidona v plazmi pri bolnikih s prekomerno telesno maso v primerjavi z bolniki z normalno telesno maso (glejte poglavje 4.2).

Rasa

Analiza farmakokinetike populacije iz študij s peroralnim paliperidonom ne kaže na z raso povezane razlike v farmakokinetiki paliperidona po uporabi paliperidona.

Spol

Med moškimi in ženskami niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik.

Kajenje

Na podlagi študij *in vitro*, v katerih so uporabili humane jetrne encime, so ugotovili, da paliperidon ni substrat za encim CYP1A2, zato kajenje ne bi smelo vplivati na farmakokinetiko paliperidona. Vpliv kajenja na farmakokinetiko paliperidona pri uporabi paliperidona v obliki suspenzije za injiciranje s podaljšanim sproščanjem niso preučevali. Analiza farmakokinetike populacije podatkov na osnovi peroralnega paliperidona v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem je pokazala nekoliko manjšo izpostavljenost paliperidonu pri kadilcih kot pri nekadilcih. Razlika verjetno ni klinično pomembna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti z večkratnimi odmerki intramuskularno injiciranega paliperidonijevega palmitata (v obliki 1-mesečnih injekcij) in peroralnega paliperidona na podganah in psih so večinoma pokazale farmakološke učinke, kot so sedacija ter učinki prolaktina na mlečne žleze in spolovila. Pri živalih, ki so jim aplicirali paliperidonijev palmitat, so opazili vnetno reakcijo na mestu intramuskularnega injiciranja. V nekaterih primerih se je pojavil absces.

V študijah reprodukcije pri podganah z uporabo peroralnega risperidona, ki se, tako pri podganah kot pri človeku, v velikem obsegu pretvarja v paliperidon, so opazili neželene učinke, in sicer zmanjšanje porodne teže ter preživetja mladičev. Po intramuskularnem injiciranju paliperidonijevega palmitata brejim podganam, pri čemer je bil največji odmerek (160 mg/kg/dan), kar ustreza 4,1-kratni izpostavljenosti pri največjem priporočenem odmerku (150 mg) pri človeku, niso opazili embriotoksičnosti ali malformacij. Drugi antagonisti dopamina so po odmerjanju brejim živalim povzročili negativne učinke na učenje in motorični razvoj mladičev.

Paliperidonijev palmitat in paliperidon nista bila genotoksična. V študijah kancerogenosti peroralnega risperidona na podganah in miših so opazili povečano pogostnost adenomov hipofize (pri miših), adenomov endokrinega dela trebušne slinavke (pri podganah) in adenomov mlečnih žlez (pri obeh vrstah). Kancerogenost intramuskularno injiciranega paliperidonijevega palmitata so ocenili pri podganah. Pri odmerkih 10, 30 in 60 mg/kg/mesec je bila pojavnost adenokarcinomov mlečnih žlez pri samicah podgan statistično značilno povečana. Pri podganjih samcih so ugotovili statistično značilno povečanje pojavnosti adenomov in karcinomov mlečnih žlez, in sicer pri odmerkih 30 in 60 mg/kg/mesec, kar je enako 1,2- oziroma 2,2-kratni izpostavljenosti največjemu priporočenemu odmerku pri človeku (150 mg). Ti tumorji so lahko povezani s podaljšanim antagonističnim delovanjem na dopaminskih receptorjih D2 in hiperprolaktinemijo. Pomen teh ugotovitev pri glodalcih za tveganje pri človeku ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polisorbat 20
makrogol 4000
citronska kislina monohidrat
natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga (kopolimer cikloolefina) z batom, varovalom in vrhnjo zaporko (iz bromobutilne gume) ter varnostna igla velikosti 38,1 mm x 0,72 mm (dolžine 1½ palca in velikosti 22G) in varnostna igla velikosti 25,4 mm x 0,64 mm (dolžine 1 palca in velikosti 23G).

Ena škatla vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo in 2 igli.

Komplet za uvedbo zdravljenja:

Eno pakiranje vsebuje 1 škatlo z zdravilom Paliperidon Teva 150 mg in 1 škatlo z zdravilom Paliperidon Teva 100 mg.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02863/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.11.2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 12. 2021