

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paliperidone +pharma, 25 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Paliperidone +pharma, 50 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Paliperidone +pharma, 75 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Paliperidone +pharma, 100 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Paliperidone +pharma, 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Opakowanie do rozpoczęcia leczenia

Paliperidone +pharma, 100 mg/150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Paliperidone +pharma, 25 mg

Każda ampułko-strzykawka zawiera paliperydonu palmitynian odpowiadający 25 mg paliperydonu.

Paliperidone +pharma, 50 mg

Każda ampułko-strzykawka zawiera paliperydonu palmitynian odpowiadający 50 mg paliperydonu.

Paliperidone +pharma, 75 mg

Każda ampułko-strzykawka zawiera paliperydonu palmitynian odpowiadający 75 mg paliperydonu.

Paliperidone +pharma, 100 mg

Każda ampułko-strzykawka zawiera paliperydonu palmitynian odpowiadający 100 mg paliperydonu.

Paliperidone +pharma, 150 mg

Każda ampułko-strzykawka zawiera paliperydonu palmitynian odpowiadający 150 mg paliperydonu.

Opakowanie do rozpoczęcia leczenia

Paliperidone +pharma, 100 mg

Każda ampułko-strzykawka zawiera paliperydonu palmitynian odpowiadający 100 mg paliperydonu.

Paliperidone +pharma, 150 mg

Każda ampułko-strzykawka zawiera paliperydonu palmitynian odpowiadający 150 mg paliperydonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Paliperidone +pharma, 25 mg

Każda ampułko-strzykawka zawiera 3 mg polisorbatu.

Paliperidone +pharma, 50 mg

Każda ampułko-strzykawka zawiera 6 mg polisorbatu.

Paliperidone +pharma, 75 mg

Każda ampułko-strzykawka zawiera 9 mg polisorbatu.

Paliperidone +pharma, 100 mg

Każda ampułko-strzykawka zawiera 12 mg polisorbatu.

Paliperidone +pharma, 150 mg

Każda ampułko-strzykawka zawiera 18 mg polisorbatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce.

Zawiesina ma kolor biały do białawego. Odczyn pH zawiesiny jest obojętny (około 7,0).

Podanie domięśniowe (im.).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Paliperidone +pharma jest wskazany w podtrzymującym leczeniu schizofrenii u pacjentów dorosłych, ustabilizowanych w terapii paliperydonem lub rysperydonem.

U wybranych pacjentów dorosłych ze schizofrenią, którzy w przeszłości reagowali na paliperydon lub rysperydon w postaci doustnej, można stosować produkt leczniczy Paliperidone +pharma bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychotyczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających wstrzyknięć.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zaleca się rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Paliperidone +pharma od dawki 150 mg w 1. dniu leczenia i 100 mg tydzień później (8. dzień). W obu przypadkach produkt leczniczy należy podawać do mięśnia naramiennego, aby szybko uzyskać stężenie terapeutyczne (patrz punkt 5.2). Trzecią dawkę należy podać miesiąc po podaniu drugiej dawki inicjującej. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 75 mg, podawane co miesiąc; u niektórych pacjentów korzystne może być stosowanie mniejszej lub większej dawki w zalecanym zakresie od 25 do 150 mg, zależnie od indywidualnej tolerancji leku i (lub) skuteczności. Pacjenci z nadwagą lub otyli mogą wymagać dawek z górnego zakresu (patrz punkt 5.2). Po podaniu drugiej dawki inicjującej comiesięczne dawki podtrzymujące można wstrzykiwać do mięśnia naramiennego lub pośladkowego.

Dostosowanie dawki podtrzymującej można przeprowadzać co miesiąc. Podczas dostosowywania dawki należy uwzględnić charakterystykę przedłużonego uwalniania produktu leczniczego Paliperidone +pharma (patrz punkt 5.2), ponieważ całkowity efekt leczniczy podawania dawek podtrzymujących może nie być widoczny przez kilka miesięcy.

Zamiana z doustnego paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu lub doustnego rysperydonu na produkt leczniczy Paliperidone +pharma

Stosowanie produktu leczniczego Paliperidone +pharma należy rozpocząć, jak opisano powyżej, na początku punktu 4.2. U pacjentów uprzednio ustabilizowanych przy użyciu różnych dawek paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, można uzyskać podobną ekspozycję na paliperydon w stanie stacjonarnym stosując terapię podtrzymującą produktem leczniczym Paliperidone +pharma podawanym co miesiąc w postaci wstrzyknięć. Dawki podtrzymujące produktu leczniczego Paliperidone +pharma konieczne do uzyskania podobnych ekspozycji w stanie stacjonarnym przedstawiono poniżej:

Dawki paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i produktu leczniczego Paliperidone +pharma konieczne do uzyskania podobnych ekspozycji w stanie stacjonarnym na paliperydon w czasie terapii podtrzymującej	
Poprzednia dawka paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Wstrzyknięcie produktu leczniczego Paliperidone +pharma
3 mg na dobę	25-50 mg co miesiąc
6 mg na dobę	75 mg co miesiąc
9 mg na dobę	100 mg co miesiąc
12 mg na dobę	150 mg co miesiąc

W momencie rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Paliperidone +pharma, można przerwać podawanie stosowanego wcześniej doustnego paliperydonu lub doustnego rysperydonu. U niektórych pacjentów korzystne może być stopniowe wycofywanie wcześniej stosowanego leku. Niektórzy pacjenci przestawieni z większych doustnych dawek paliperydonu (np. 9-12 mg na dobę) na produkt leczniczy Paliperidone +pharma wstrzykiwany do mięśnia pośladkowego, mogą przez pierwsze 6 miesięcy po zmianie wykazywać mniejszą ekspozycję na paliperydon w osoczu. Dlatego przez pierwsze 6 miesięcy można, alternatywnie, rozważyć wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego.

Zamiana z rysperydonu w postaci wstrzyknięcia o przedłużonym działaniu na produkt leczniczy Paliperidone +pharma

Przestawiając pacjenta z leczenia rysperydonem w postaci wstrzyknięcia o przedłużonym działaniu na leczenie produktem leczniczym Paliperidone +pharma, należy zastąpić nim następne zaplanowane wstrzyknięcie. Następnie należy kontynuować stosowanie produktu leczniczego Paliperidone +pharma w odstępach miesięcznych. Nie jest wymagany tygodniowy rozpoczynający schemat dawkowania, obejmujący wstrzyknięcia domięśniowe (odpowiednio w 1. dniu i 8. dniu), opisany powyżej w punkcie 4.2. Pacjenci, których stan ustabilizowano wcześniej za pomocą różnych dawek rysperydonu w postaci wstrzyknięć o przedłużonym działaniu, mogą osiągnąć podobną ekspozycję na paliperydon w stanie stacjonarnym podczas leczenia podtrzymującego comiesięcznymi dawkami produktu leczniczego Paliperidone +pharma, zgodnie z poniższym:

Dawki rysperydonu w postaci wstrzyknięć o przedłużonym działaniu i dawki produktu leczniczego Paliperidone +pharma, wymagane do osiągnięcia podobnej ekspozycji na paliperydon w stanie stacjonarnym	
Poprzednia dawka rysperydonu w postaci wstrzyknięć o przedłużonym działaniu	Wstrzyknięcie produktu leczniczego Paliperidone +pharma
25 mg co 2 tygodnie	50 mg co miesiąc
37,5 mg co 2 tygodnie	75 mg co miesiąc
50 mg co 2 tygodnie	100 mg co miesiąc

Leki przeciwpsychotyczne należy odstawiać zgodnie z odpowiednimi informacjami dotyczącymi przepisywania produktu. Przerywając stosowanie produktu leczniczego Paliperidone +pharma, należy wziąć pod uwagę przedłużony charakter jego uwalniania. Należy okresowo oceniać potrzebę kontynuacji stosowania leku zwalczającego objawy pozapiramidowe (*ang. extrapyramidal symptoms*, EPS).

Pominięcie dawki

Unikanie pominięcia dawek

Zaleca się podanie drugiej dawki początkowej produktu leczniczego Paliperidone +pharma tydzień po podaniu pierwszej dawki. Aby uniknąć pominięcia dawki, pacjentom można podać drugą dawkę 4 dni przed lub po wyznaczonym terminie jednego tygodnia (8. dnia). Podobnie, trzecią i kolejne dawki po schemacie dawkowania wstępnego, zaleca się podawać w odstępach comiesięcznych. Aby uniknąć pominięcia comiesięcznej dawki, pacjentom można podać wstrzyknięcie do 7 dni przed lub po upływie miesięcznego terminu.

Jeśli opuszczono ustalony termin drugiego wstrzyknięcia produktu leczniczego Paliperidone +pharma (8. dzień $\pm$ 4 dni), zalecane ponowne rozpoczęcie dawkowania zależy od tego, ile czasu upłynęło od pierwszego wstrzyknięcia.

Pominięcie drugiej dawki początkowej (<4 tygodnie od pierwszego wstrzyknięcia)

Jeśli od pierwszego wstrzyknięcia upłynęło mniej niż 4 tygodnie, pacjentowi należy jak najszybciej podać drugą dawkę wynoszącą 100 mg do mięśnia naramiennego. Po 5 tygodniach od pierwszego wstrzyknięcia (niezależnie od terminu drugiego wstrzyknięcia) pacjentowi należy podać trzecią dawkę produktu leczniczego Paliperidone +pharma, wynoszącą 75 mg, do mięśnia naramiennego lub pośladkowego. Następnie należy przestrzegać zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.

Pominięcie drugiej dawki początkowej (4-7 tygodni od pierwszego wstrzyknięcia)

Jeśli od pierwszego wstrzyknięcia produktu leczniczego Paliperidone +pharma upłynęło od 4 do 7 tygodni, należy wznowić dawkowanie, rozpoczynając od dwóch wstrzyknięć po 100 mg w następujący sposób:

1. wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego najszybciej, jak to możliwe
2. kolejne wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego tydzień później
3. wznowienie zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.

Pominięcie drugiej dawki początkowej (>7 tygodni od pierwszego wstrzyknięcia)

Jeśli od pierwszego wstrzyknięcia produktu leczniczego Paliperidone +pharma upłynęło ponad 7 tygodni, należy rozpocząć dawkowanie zgodnie z zamieszczonym powyżej opisem zalecanego rozpoczęcia dawkowania produktu leczniczego Paliperidone +pharma.

Pominięcie comiesięcznej dawki podtrzymującej (od 1 miesiąca do 6 tygodni)

Po rozpoczęciu leczenia zaleca się comiesięczny cykl stosowania produktu leczniczego Paliperidone +pharma. Jeśli od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło mniej niż 6 tygodni, należy możliwie jak najszybciej podać ustaloną poprzednio dawkę stabilizującą. Następnie podawać dawkę w miesięcznych odstępach.

Pominięcie comiesięcznej dawki podtrzymującej (>6 tygodni do 6 miesięcy)

Jeśli od ostatniego wstrzyknięcia produktu leczniczego Paliperidone +pharma upłynęło więcej niż 6 tygodni, zalecenia są następujące:

U pacjentów stabilnych po dawce od 25 do 100 mg

1. możliwie jak najszybsze wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego takiej samej dawki, na jakiej poprzednio utrzymywał się stabilny stan pacjenta
2. kolejne wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego (takiej samej dawki) tydzień później (8. dzień)
3. wznowienie zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.

U pacjentów stabilnych po dawce 150 mg

1. możliwie jak najszybsze wstrzyknięcie dawki 100 mg do mięśnia naramiennego
2. kolejne wstrzyknięcie dawki 100 mg do mięśnia naramiennego tydzień później (8. dzień)
3. wznowienie zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.

Pominięcie comiesięcznej dawki podtrzymującej (>6 miesięcy)

Jeśli od ostatniego wstrzyknięcia produktu leczniczego Paliperidone +pharma upłynęło ponad 6 miesięcy, należy rozpocząć dawkowanie zgodnie z zamieszczonym powyżej opisem zalecanego rozpoczęcia dawkowania produktu leczniczego Paliperidone +pharma.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku >65 lat.

Ogólnie, zalecane dawkowanie produktu leczniczego Paliperidone +pharma u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek jest takie samo, jak u młodszych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponieważ jednak u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek może być upośledzona, konieczne może być dostosowanie dawki (zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek patrz: *Zaburzenia czynności nerek*).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono systematycznych badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Paliperidone +pharma u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od ≥ 50 do < 80 mL/min) zaleca się rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Paliperidone +pharma od dawki wynoszącej 100 mg w 1. dniu leczenia i 75 mg tydzień później. Obie dawki należy podawać do mięśnia naramiennego. Zalecana comiesięczna dawka podtrzymująca wynosi 50 mg, a możliwy zakres to 25 do 100 mg, w zależności od tolerancji pacjenta na lek i (lub) skuteczności.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Paliperidone +pharma u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu umiarkowanym lub ciężkim (klirens kreatyniny < 50 mL/min) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Jak wskazuje doświadczenie zebrane podczas stosowania doustnego paliperydonu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie badano skutków przyjmowania paliperydonu przez pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego zaleca się ostrożność w przypadku leczenia tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Paliperidone +pharma u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Paliperidone +pharma jest przeznaczony wyłącznie do stosowania domięśniowego. Nie wolno go podawać żadną inną drogą. Należy go wstrzykiwać powoli, głęboko do mięśnia naramiennego lub pośladkowego. Każde wstrzyknięcie powinien wykonać pracownik personelu medycznego. Dawkę należy podawać w pojedynczym wstrzyknięciu. Nie należy jej podawać w podzielonych wstrzyknięciach.

Dawki początkowe w dniach: 1. i 8. należy podawać do mięśnia naramiennego w celu szybkiego uzyskania stężenia terapeutycznego (patrz punkt 5.2). Po podaniu drugiej dawki inicjującej, comiesięczne dawki podtrzymujące można podawać do mięśnia naramiennego lub pośladkowego. W razie bólu w miejscu wstrzyknięcia, jeśli pacjent źle znosi związany z tym dyskomfort, należy rozważyć zamianę z wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego na wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego, i odwrotnie (patrz punkt 4.8). Zaleca się także zmiany strony lewej i prawej (patrz poniżej).

W celu uzyskania informacji dotyczących przygotowania i stosowania produktu leczniczego Paliperidone +pharma patrz Ulotka dla Pacjenta (*Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników ochrony zdrowia*).

Wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego

Zalecany rozmiar igły do wstrzyknięć początkowych i podtrzymujących produktu leczniczego Paliperidone +pharma do mięśnia naramiennego zależy od masy ciała pacjenta. Dla osób o masie ciała ≥ 90 kg zaleca się używanie igły w rozmiarze $1\frac{1}{2}$ cala, 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Dla osób o masie ciała

<90 kg zaleca się używanie igły w rozmiarze 1 cal, 23 G (25,4 mm x 0,64 mm). Wstrzyknięcia należy wykonywać naprzemiennie do obu mięśni naramiennych.

Wstrzyknięcie do mięśnia pośladkowego

Zalecany rozmiar igły do wstrzyknięć podtrzymujących produktu leczniczego Paliperidone +pharma do mięśnia pośladkowego wynosi 1½ cala, 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Wstrzyknięcia należy wykonać w górnej zewnętrznej ćwiartce mięśnia pośladkowego. Wstrzyknięcia należy wykonywać naprzemiennie do obu mięśni pośladkowych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, rysperydon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zastosowanie u pacjentów w stanie silnego pobudzenia lub w ostrym stanie psychiatrycznym

Produktu leczniczego Paliperidone +pharma nie należy stosować do leczenia silnego pobudzenia ani ostrych stanów psychiatrycznych, gdy wymagane jest natychmiastowe złagodzenie objawów.

Odstęp QT

Należy zachować ostrożność, gdy paliperydon przepisywany jest pacjentom z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, a także podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które wydłużają odstęg QT.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Podczas przyjmowania paliperydonu zgłaszano występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego (*ang. neuroleptic malignant syndrome, NMS*), charakteryzującego się: podwyższeniem temperatury ciała, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy. Ponadto może wystąpić mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. Jeśli u pacjenta rozwiną się objawy przedmiotowe lub podmiotowe wskazujące na zespół NMS, należy przerwać stosowanie paliperydonu.

Późne dyskinezy/objawy pozapiramidowe

Produkty lecznicze o właściwościach antagonistycznych w stosunku do receptorów dopaminy były kojarzone z pojawianiem się późnych dyskinez, charakteryzujących się rytmicznymi ruchami mimowolnymi, głównie języka i (lub) twarzy. Jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie stosowania wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym paliperydonu.

Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki psychostymulujące (np. metylofenidat) i paliperydon, gdyż mogą wystąpić objawy pozapiramidowe podczas dostosowywania dawki jednego lub obu leków. Zaleca się stopniowe wycofywanie terapii stymulantem (patrz punkt 4.5).

Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

Podczas stosowania produktu leczniczego Paliperidone +pharma stwierdzano wystąpienie leukopenii, neutropenii i agranulocytozy. Agranulocytozę po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo rzadko (<1/10 000 pacjentów). Pacjentów z istotną klinicznie leukopenią lub poplekową leukopenią/neutropenią w wywiadzie należy obserwować przez pierwsze kilka miesięcy leczenia. Należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego Paliperidone +pharma przy pierwszym objawie istotnego klinicznie zmniejszenia liczby leukocytów, wobec braku innych czynników przyczynowych. Pacjentów ze znaczącą klinicznie neutropenią należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich gorączka lub inne objawy przedmiotowe lub podmiotowe infekcji, oraz podjąć natychmiastowe leczenie w razie wystąpienia takich objawów. U pacjentów z ciężką neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów <1 x 10⁹/L) należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Paliperidone +pharma i badać liczbę leukocytów do momentu powrotu wyniku do normy.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu do obrotu rzadko stwierdzano reakcje anafilaktyczne u pacjentów, którzy wcześniej tolerowali doustny rysperydon lub doustny paliperydon (patrz punkty 4.1 i 4.8).

Jeśli wystąpią reakcje nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Paliperidone +pharma, wdrożyć w razie potrzeby odpowiednie środki wspomagające i obserwować pacjenta do czasu ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Hiperglikemia i cukrzyca

Podczas leczenia paliperydonem stwierdzano wystąpienie hiperglikemii, cukrzycy i zaostrzenia przebiegu wcześniej występującej cukrzycy w tym śpiączkę cukrzycową i kwasicę ketonową. Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej zgodnie z wytycznymi terapii przeciwpsychotycznej. Pacjentów leczonych produktem leczniczym Paliperidone +pharma, należy obserwować pod kątem występowania objawów hiperglikemii (takich jak: polidypsja, poliuria, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą należy regularnie badać, czy nie pogarsza się u nich kontrola glikemii.

Zwiększenie masy ciała

Podczas stosowania paliperydonu zgłaszano znaczne zwiększenie masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Stosowanie u pacjentów z nowotworami zależnymi od prolaktyny

Badania hodowli tkankowych sugerują, że prolaktyna może stymulować wzrost komórek nowotworów piersi u ludzi. Chociaż w badaniach klinicznych i epidemiologicznych nie wykazano dotychczas wyraźnego związku ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentek z wywiadem medycznym w tym kierunku. Paliperydon należy stosować ostrożnie u pacjentów z wcześniej występującym nowotworem, który może być zależny od prolaktyny.

Hipotonia ortostatyczna

Ze względu na działanie blokujące receptory alfa-adrenergiczne paliperydon może wywoływać u niektórych pacjentów hipotonię ortostatyczną. Na podstawie zebranych danych pochodzących z trzech sześciotygodniowych, kontrolowanych placebo badań z użyciem podawanych doustnie tabletek paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu w ustalonej dawce (3, 6, 9 i 12 mg) stwierdzono niedociśnienie ortostatyczne u 2,5% badanych przyjmujących doustnie paliperydon i 0,8% badanych przyjmujących placebo. Produkt leczniczy Paliperidone +pharma należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (np. niewydolnością serca, zawałem lub niedokrwieniem serca albo zaburzeniami przewodnictwa), chorobą naczyń mózgowych lub stanami predysponującymi pacjenta do niedociśnienia (np. odwodnienie i hipowolemia).

Drgawki

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Paliperidone +pharma u pacjentów, u których występowały wcześniej drgawki lub stany mogące obniżać próg drgawkowy.

Zaburzenia czynności nerek

Stężenia paliperydonu w osoczu są zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i dlatego u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Paliperidone +pharma u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 mL/min) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugh). Zaleca się ostrożność podczas stosowania paliperydonu u takich pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Nie badano stosowania paliperydonu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem. U pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, u których występuje ryzyko udaru mózgu, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Paliperidone +pharma.

Prezentowane poniżej informacje uzyskano dla rysperydonu, ale przyjmuje się je jako wiążące również dla paliperydonu.

Śmiertelność ogólna

W metaanalizie 17 badań klinicznych z grupą kontrolną, w grupie pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem leczonych innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym rysperydonem, aripiprazolem, olanzapiną i kwetiapiną, stwierdzono większe ryzyko zgonu niż w grupie placebo. Wśród pacjentów leczonych rysperydonem śmiertelność wyniosła 4% w porównaniu do 3,1% u pacjentów przyjmujących placebo.

Zdarzenia niepożądane naczyniowo-mózgowe

W randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo przeprowadzonych u pacjentów z otępieniem stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, w tym rysperydon, aripiprazol i olanzapinę, wystąpiło około 3-krotne zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany.

Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy’ego

Lekarz przepisujący produkt leczniczy Paliperidone +pharma pacjentowi z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciał Lewy’ego (*ang. dementia with lewy bodies, DLB*) powinien rozważyć stosunek ryzyka do korzyści, ze względu na podwyższone w tych grupach pacjentów ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego, jak również zwiększoną wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne. Zwiększona wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne może manifestować się splątaniem, zaburzeniem świadomości, niestabilnością postawy z częstymi upadkami, co towarzyszy objawom pozapiramidowym.

Priapizm

Donoszono o przypadkach priapizmu wywołanych przez leki przeciwpsychotyczne (do których należy rysperydon) o działaniu blokującym receptory alfa-adrenergiczne. Podczas obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano również przypadki priapizmu wywołane przez paliperydon podawany doustnie, będący aktywnym metabolitem rysperydonu. Należy poinformować pacjentów, aby zgłosili się pilnie do lekarza, jeśli objawy priapizmu nie ustąpią w ciągu 4 godzin.

Regulacja temperatury ciała

Lekom przeciwpsychotycznym przypisywano właściwość zakłócania zdolności organizmu do obniżania temperatury podstawowej ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w przypadku przypisywania produktu leczniczego Paliperidone +pharma pacjentom, którzy mogą znaleźć się w sytuacjach sprzyjających podwyższeniu podstawowej temperatury ciała, np.: podejmujących intensywny wysiłek fizyczny, narażonych na działanie skrajnie wysokich temperatur, przyjmujących jednocześnie leki o działaniu przeciwocholinergicznym lub odwodnionych.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żyłnej choroby zakrzepowozatorowej (*ang. venous thromboembolism, VTE*). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem leczniczym Paliperidone +pharma należy rozpoznać wszystkie potencjalne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze.

Działanie przeciwwymiotne

W badaniach przedklinicznych z użyciem paliperydonu obserwowano działanie przeciwwymiotne. W przypadku stosowania leku u ludzi działanie to może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania niektórych leków lub stany, takie jak niedrożność jelit, zespół Reye’a i nowotwór mózgu.

Sposób podawania

Należy uważać, aby uniknąć nieumyślnego podania produktu leczniczego Paliperidone +pharma do naczynia krwionośnego.

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu antagonistycznym na receptory alfa 1a- adrenergiczne, takie jak paliperydon, stwierdzano podczas operacji usunięcia zaćmy śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (*ang. intraoperative floppy iris syndrome, IFIS*) (patrz punkt 4.8).

Zespół IFIS może zwiększać ryzyko powikłań ocznych w trakcie i po zabiegu. Przed zabiegiem trzeba poinformować wykonującego go okulistę o aktualnym lub wcześniejszym przyjmowaniu produktów leczniczych o działaniu antagonistycznym na receptory alfa 1a-adrenergiczne. Nie ustalono możliwych korzyści z odstawienia leków blokujących receptory alfa 1 przed zabiegiem usunięcia zaćmy i należy to rozważyć wobec ryzyka przerwania leczenia przeciwpsychotycznego.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera 12 mg polisorbátu w każdym ml, co odpowiada 12 mg/ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku przepisywania produktu leczniczego Paliperidone +pharma wraz z innymi produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT, np. lekami przeciwaritmicznymi klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) oraz lekami przeciwaritmicznymi klasy III (np. amiodaron, sotalol), niektórymi lekami przeciwhistaminowymi, niektórymi innymi lekami przeciwpsychotycznymi, a także niektórymi lekami przeciwmalarycznymi (np. meflokina). Powyższa lista ma charakter informacyjny i nie jest listą wyczerpującą.

Możliwość wpływu produktu leczniczego Paliperidone +pharma na inne leki

Nie przewiduje się istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych paliperydonu z produktami leczniczymi, które są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P-450.

Biorąc pod uwagę zasadniczy wpływ paliperydonu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (patrz punkt 4.8), należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Paliperidone +pharma w połączeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi ośrodkowo, np. anksjolitykami, większością leków przeciwpsychotycznych, lekami nasennymi, opioidami, itp. lub alkoholem.

Paliperydon może antagonizować działanie lewodopy i innych agonistów dopaminergicznych. Jeśli to połączenie leków wydaje się konieczne, szczególnie w schyłkowej fazie choroby Parkinsona, należy zastosować najmniejsze skuteczne dawki obu leków.

Z powodu możliwości wywoływania hipotonii ortostatycznej (patrz punkt 4.4) można zaobserwować efekt addytywny w przypadku stosowania produktu leczniczego Paliperidone +pharma wraz z innymi produktami leczniczymi o takim samym potencjale, np. innymi lekami przeciwpsychotycznymi, lekami trójpierścieniowymi.

Zaleca się ostrożność jeśli paliperydon podawany jest z innymi produktami leczniczymi, które obniżają próg drgawkowy (tj.: fenotiazyny lub butyrofenony, leki trójpierścieniowe lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), tramadol, meflokina, itd.).

Jednoczesne doustne podawanie tabletek paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu w stanie stacjonarnym (12 mg raz na dobę) wraz z tabletkami diwalproinianu sodu o przedłużonym uwalnianiu (od 500 mg do 2000 mg raz na dobę) nie wpływało na farmakokinetykę walproinianu w stanie stacjonarnym.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji paliperydonu i litu, jednak jest ona mało prawdopodobna.

Możliwość wpływu innych leków na produkt leczniczy Paliperidone +pharma

Badania *in vitro* wykazały, że w metabolizmie paliperydonu w minimalnym stopniu mogą uczestniczyć enzymy CYP2D6 i CYP3A4, nie ma jednak wyników badań *in vitro* ani *in vivo* wskazujących, że te izoenzymy odgrywają znaczącą rolę w metabolizmie paliperydonu. Jednoczesne podawanie doustne paliperydonu z paroksetyną, silnym inhibitorem enzymu CYP2D6, nie miało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę paliperydonu.

Jednoczesne podawanie doustnego paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę wraz z karbamazepiną w dawce 200 mg dwa razy na dobę spowodowało zmniejszenie średniej wartości C_{max} w stanie stacjonarnym oraz wartości AUC paliperydonu o około 37%. Jest to w znacznym stopniu spowodowane zwiększeniem o 35% klirensu nerkowego paliperydonu, prawdopodobnie w wyniku pobudzenia przez karbamazepinę aktywności glikoproteiny P (P-gp) znajdującej się w nerkach. Niewielkie zmniejszenie ilości substancji czynnej wydalonej z moczem w postaci niezmienionej sugeruje niewielki wpływ na metabolizm zależny od enzymów CYP lub dostępność biologiczną paliperydonu w przypadku skojarzonego stosowania z karbamazepiną. Większe spadki stężenia paliperydonu w osoczu mogą nastąpić po większych dawkach karbamazepiny. Rozpoczynając stosowanie karbamazepiny, dawkę produktu leczniczego Paliperidone +pharma należy ponownie ocenić i, w razie potrzeby, zwiększyć.

I odwrotnie, w przypadku przerwania stosowania karbamazepiny, dawkę produktu leczniczego Paliperidone +pharma należy ponownie ocenić i, w razie potrzeby, zmniejszyć.

Jednoczesne doustne podawanie pojedynczej dawki paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (12 mg) wraz z diwalproinianem sodu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (dwie tabletki 500 mg raz dziennie) spowodowało zwiększenie o ok. 50% wartości C_{max} i AUC paliperydonu, prawdopodobnie w wyniku zwiększonego wchłaniania po podaniu doustnym. Ponieważ nie zaobserwowano wpływu na klirens ogólnoustrojowy, nie oczekuje się istotnej klinicznie interakcji między diwalproinianem sodu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i produktu leczniczego Paliperidone +pharma podawanego domięśniowo. Nie zbadano tej interakcji w przypadku stosowania produktu leczniczego Paliperidone +pharma.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Paliperidone +pharma z rysperydonem lub paliperydonem podawanym doustnie

Ponieważ paliperydon jest głównym aktywnym metabolitem rysperydonu, należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania przez dłuższy czas rysperydonu lub doustnego paliperydonu z produktem leczniczym Paliperidone +pharma. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania paliperydonu jednocześnie z innymi lekami przeciwpsychotycznymi są ograniczone.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Paliperidone +pharma z lekami psychostymulującymi

Jednoczesne stosowanie leków psychostymulujących (np. metylofenidatu) z paliperydonem może prowadzić do wystąpienia objawów pozapiramidowych po zmianie jednego lub obu leków (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania paliperydonu podczas ciąży. Podawany domięśniowo paliperydonu palmitynian i podawany doustnie paliperydon nie wywoływały wad rozwojowych w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach, jednak zaobserwowano inne rodzaje szkodliwego wpływu na rozród (patrz punkt 5.3). Noworodki narażone na działanie paliperydonu w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania po porodzie. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane. Produktu leczniczego Paliperidone +pharma nie należy stosować w czasie ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne.

Karmienie piersią

Paliperydon przenika do mleka ludzkiego w takiej ilości, że może wpływać na organizm dziecka karmionego piersią, jeśli kobieta karmiąca przyjmuje dawki terapeutyczne leku. Produkt leczniczy Paliperidone +pharma nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

W badaniach nieklinicznych nie zaobserwowano istotnego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Paliperydon może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ze względu na potencjalne działanie na układ nerwowy i wzrok, wiążące się z objawami takimi jak: sedacja, senność, omdlenia, niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.8). Dlatego należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów mechanicznych ani nie obsługiwali maszyn, aż do ustalenia indywidualnej podatności na działanie produktu leczniczego Paliperidone +pharma.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszano następujące działania niepożądane leku: bezsenność, ból głowy, lęk, infekcję górnych dróg oddechowych, reakcje w miejscu wstrzyknięć, parkinsonizm, zwiększenie masy ciała, akatyzię, pobudzenie, sedację/senność, nudności, zaparcia, zawroty głowy, ból mięśniowo-szkieletowy, częstoskurcz, drżenie, ból w jamie brzusznej, wymioty, biegunkę, zmęczenie i dystonię. Akatyzia i sedacja/senność były zależne od wielkości dawki.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Poniżej wymieniono wszystkie działania niepożądane zgłoszone podczas stosowania paliperydonu zgodnie z kategoriami częstości występowania w badaniach klinicznych paliperydonu palmitynianu. Przyjęto następujące określenia odnoszące się do częstości występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane				
	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana ^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenie górnych dróg oddechowych Zakażenie dróg moczowych Grypa	Zapalenie płuc Zapalenie oskrzeli Zakażenie dróg oddechowych Zapalenie zatok Zapalenie pęcherza moczowego Zakażenie ucha Zapalenie migdałków Grzybica paznokci Zapalenie tkanki łącznej Ropień podskórny	Zakażenie oka Zapalenie skóry wywołane przez roztocza	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Zmniejszenie liczby leukocytów Niedokrwistość	Neutropenia Trombocytopenia Zwiększenie liczby eozynofili	Agranulocytoza

Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość		Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne		Hiperprolaktynemia ^b		Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego Obecność glukozy w moczu	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperglikemia Zwiększenie masy ciała, Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie apetytu	Cukrzyca ^d Hiperinsulinemia Zwiększenie apetytu Jadłowstręt Zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi	Cukrzycowa kwasica ketonowa Hipoglikemia Polidypsja	Zatrucie wodne
Zaburzenia psychiczne	Bezsennaś ^c	Pobudzenie Depresja Lęk	Zaburzenia snu Mania Zmniejszone libido Nerwowość Koszmary senne	Katatonía Stan dezorientacji Somnambulizm Przytępióny afekt Anorgazmia	Zaburzenia odżywiania związane ze snem
Zaburzenia układu nerwowego		Parkinsonizm ^c Akatyżja ^c Sedacja/sennaś ^c Dystonia ^c Zawroty głowy Dyskineza ^c Drżenie Ból głowy	Późne dyskinezy Omdlenia Hiperaktywność psychomotoryczna Zawroty głowy związane z pozycją ciała Zaburzenia koncentracji Dyzartria Zaburzenia smaku Niedoczulica Parestezje	Złośliwy zespół neuroleptyczny Niedokrwienie mózgu Brak reakcji na bodźce Utrata świadomości Zmniejszony poziom świadomości Napady drgawkowe ^c Zaburzenia równowagi Nieprawidłowa koordynacja Kiwanie głową	Śpiączka cukrzycowa
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie Zapalenie spojówek Suchość oczu	Jaskra Zaburzenia ruchów gałki ocznej Rotacyjne ruchy gałek ocznych Światłowstręt Zwiększone łzawienie Przekrwienie oczu	Zespół wiotkiej tęczówki (śródooperacyjny)
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy Szum w uszach Ból ucha		
Zaburzenia serca		Tachykardia	Blok przedsionkowo-komorowy	Migotanie przedsionków Niemiarowość zatokowa	

			Zaburzenia przewodnictwa Wydłużenie odstępu QT w EKG Zespół tachykardii postawno-ortostatycznej Bradykardia Nieprawidłowy zapis EKG Kołatanie serca		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie	Niedociśnienie Niedociśnienie ortostatyczne	Zatorowość płucna Zakrzepica żył głębokich Zaczerwienienie twarzy	Niedokrwienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel Przekrwienie błony śluzowej nosa	Duszność Ból gardła i krtani Krwawienie z nosa	Zespół bezdechu śródsewnego Zastój krwi w płucach Przekrwienie dróg oddechowych Rzężenia Świszczący oddech	Hiperwentylacja Zachłystowe zapalenie płuc Dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból w jamie brzusznej Wymioty Nudności Zaparcia Biegunka Niestrawność Ból zęba	Dyskomfort w jamie brzusznej Zapalenie żołądka i jelit, Dysfagia Suchość w jamie ustnej Wzdęcia	Zapalenie trzustki częściowa Niedrożność jelit Obrzęk języka Nietrzymanie stolca Kamienie kałowe Zapalenie czerwieni wargowej	Całkowita niedrożność jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		Żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Pokrzywka Świąd Wysypka Łysienie Wyprysk, Sucha skóra Rumień Trądzik	Wysypka pękowa Hiperkeratoza Łojotokowe zapalenie skóry Łupież	Zespół Stevensa-Johnsona/ Toksyczna nekroliza naskórka Obrzęk naczynioruchowy Przebarwienia skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśniowo-szkieletowy Bóle Pleców Ból stawów	Zwiększone stężenie kinazy fosfokreatynowej we krwi Kurcze mięśni Szttywność stawów Osłabienie mięśni	Rabdomioliza Obrzęk stawów	Nieprawidłowa postawa ciała

Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Nietrzymanie moczu Częstomocz Dysuria	Zastój moczu	
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy					Noworodkowy zespół odstawienny (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Brak miesiączki	Zaburzenia erekcji Zaburzenia wytrysku Zaburzenia miesiączkowania ^c Ginekomastia Mleketok Zaburzenia seksualne Ból piersi	Priapizm Dyskomfort piersi Obrzmienie piersi Powiększenie piersi Wydzielina z pochwy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka Astenia Zmęczenie Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Obrzęk twarzy Obrzęk ^c Zwiększenie temperatury ciała Nieprawidłowy sposób chodzenia Ból w klatce piersiowej Dyskomfort w klatce piersiowej Złe samopoczucie Stwardnienie	Hipotermia Dreszcze Pragnienie Zespół z odstawienia leku Ropień w miejscu wstrzyknięcia Zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia Torbiel w miejscu wstrzyknięcia Krwiak w miejscu wstrzyknięcia	Zmniejszenie temperatury ciała Martwica w miejscu wstrzyknięcia Wrzód w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne			Upadki		

^a częstość występowania działań niepożądanych została zakwalifikowana jako „nieznana”, gdyż nie stwierdzano ich w badaniach klinicznych paliperydonu palmitynianu. Pochodziły one albo ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu, których częstości nie da się określić, albo z danych dotyczących rysperydonu (jakiegokolwiek postaci) lub doustnego paliperydonu uzyskanych z badań klinicznych i (lub) zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu.

^b patrz poniżej „Hiperprolaktynemia”

^c patrz poniżej „Objawy pozapiramidowe”.

^d w badaniach z kontrolą placebo cukrzycę zgłaszano u 0,32% osób leczonych paliperydonem w porównaniu do 0,39% w grupie placebo. Całkowita częstość występowania cukrzycy we wszystkich badaniach klinicznych wyniosła 0,65% u wszystkich osób leczonych paliperydonem.

^e **bezsennaść obejmuje:** trudności z zasypianiem, bezsennaść śródnocną; **napady drgawkowe obejmują:** uogólniony napad tonicznokloniczny; **obrzęk obejmuje:** obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk ciastowaty. **zaburzenia miesiączkowania obejmują:** opóźnienia miesiączki, nieregularne miesiączkowanie, skąpe miesiączkowanie.

Działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania postaci farmaceutycznych rysperydonu

Paliperydon jest czynnym metabolitem rysperydonu, dlatego profile działań niepożądanych tych substancji (w tym zarówno postaci doustnych, jak i postaci we wstrzyknięciach) odpowiadają sobie wzajemnie.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcja anafilaktyczna

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej po wstrzyknięciu paliperydonu u pacjentów, którzy wcześniej tolerowali doustne postacie rysperydonu lub paliperydonu (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z miejscem wstrzyknięcia był ból. Nasilenie większości zgłaszanych reakcji określano jako łagodne do umiarkowanego. We wszystkich badaniach fazy 2 i 3 paliperydonu w ocenie bólu w miejscu wstrzyknięcia przez badanych opartej na skali wzrokowo-analogowej wykazano tendencję do zmniejszania częstości występowania i natężenia odczucia z czasem. Wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego były postrzegane jako nieznacznie bardziej bolesne od analogicznego wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego. Pozostałe reakcje w miejscu wstrzyknięcia charakteryzowały się przeważnie łagodnym nasileniem i obejmowały stwardnienie (często), świąd (niezbyt często) i guzki (rzadko).

Objawy pozapiramidowe (EPS)

Objawy pozapiramidowe uwzględniały łącznie następujące zespoły objawów: parkinsonizm (w tym zwiększone wydzielanie śliny, sztywność mięśni szkieletowych, parkinsonizm, ślinienie się, sztywność typu koła zębatego, bradykineza, hipokineza, maskowata twarz, napięcie mięśni, akineza, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski, nieprawidłowy odruch gładzisznowy oraz drżenie spoczynkowe w parkinsonizmie), akatyza (w tym akatyza, niepokój psychoruchowy, hiperkineza, zespół niespokojnych nóg), dyskineza (dyskineza, drganie mięśni, choreoatetoz, atetoz i mioklonia), dystonia (w tym dystonia, wzmożone napięcie mięśni, kręczy szyi, mimowolne kurcze mięśni, przykurcze mięśni, kurcz powiek, rotacja gałek ocznych, porażenie języka, skurcz mięśni twarzy, skurcz mięśni krtani, miotonia, opistotonus, skurcz części ustnej gardła, pleurotonus, skurcz języka i szczękostisk) oraz drżenie. Należy zauważyć, że uwzględniono szersze spektrum objawów, które niekoniecznie mają pochodzenie pozapiramidowe.

Zwiększenie masy ciała

W trwającym 13 tygodni badaniu u pacjentów przyjmujących dawkę początkową 150 mg, częstość występowania nieprawidłowego zwiększenia masy ciała $\geq 7\%$ była zależna od dawki i wynosiła 5% u badanych z grupy przyjmującej placebo oraz 6%, 8% i 13% w grupach stosujących paliperydon w dawkach odpowiednio 25 mg, 100 mg i 150 mg.

W trwającej 33 tygodnie otwartej fazie przejściowej/podtrzymującej długoterminowego badania dotyczącego zapobiegania nawrotom, 12% badanych przyjmujących paliperydon spełniło to kryterium (zwiększenie masy ciała $\geq 7\%$ od fazy podwójnie ślepej próby aż do punktu końcowego badania); średnia (SD) zmiana masy ciała od punktu wyjścia fazy otwartej wyniosła +0,7 (4,79) kg.

Hiperprolaktynemia

W badaniach klinicznych zaobserwowano wzrost mediany stężenia prolaktyny w surowicy u badanych obu płci przyjmujących paliperydon. Działania niepożądane, które mogą wskazywać na zwiększone stężenie prolaktyny (np. brak miesiączki, mlekotok, zaburzenia menstruacji, ginekomastia) wystąpiły ogółem u <1% badanych.

Efekt klasy terapeutycznej

W związku z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych mogą wystąpić następujące działania niepożądane: wydłużenie odstępu QT, niemiaryowości komorowe (migotanie komór, tachykardia komorowa), nagły zgon z niewyjaśnionych przyczyn, zatrzymanie krążenia oraz częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*.

Zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatorowości płucnej oraz zakrzepicy żył głębokich, związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych (częstość występowania nieznana).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na ogół spodziewane objawy przedmiotowe i podmiotowe są takie same, jak znane skutki farmakologiczne związane z przedawkowaniem paliperydonu, tj.: senność i sedacja, częstoskurcz i niedociśnienie, wydłużenie odstępu QT oraz objawy pozapiramidowe. U pacjentów, którzy przedawkowali przyjmowany doustnie paliperydon zgłaszano przypadki częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* oraz migotanie komór. W razie ostrego stanu związanego z przedawkowaniem należy rozważyć możliwość jednoczesnego wpływu różnych leków.

Postępowanie

Oceniając potrzeby terapeutyczne oraz powrót do zdrowia należy uwzględnić przedłużone uwalnianie produktu leczniczego i długi okres półtrwania paliperydonu. Nie ma określonego antidotum na paliperydon. Należy zastosować doraźne środki zaradcze. Należy zapewnić i podtrzymywać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić właściwe natlenienie i wentylację.

Należy natychmiast rozpocząć obserwację układu sercowo-naczyniowego, w tym stałe monitorowanie EKG pod kątem potencjalnych niemierności. W razie niedociśnienia i zapaści krążeniowej należy podjąć odpowiednie środki zaradcze, takie jak dożylnie podawanie płynu i (lub) środków sympatykomimetycznych. W przypadku ciężkich objawów pozapiramidowych należy podać środki przeciwocholinergiczne. Należy kontynuować dokładny nadzór i obserwację, aż do wyzdrowienia pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX13

Paliperidone +pharma zawiera mieszaninę racemiczną (+)- i (-)-paliperydonu.

Mechanizm działania

Paliperydon jest selektywnym czynnikiem blokującym działanie monoamin, którego właściwości farmakologiczne różnią się od właściwości neuroleptyków klasycznych. Paliperydon silnie wiąże się z receptorami serotonergicznymi 5-HT₂ i dopaminergicznymi D₂. Blokuje także receptory alfa 1- adrenergiczne i nieznacznie słabiej receptory H₁-histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+)- i (-)-paliperydonu jest podobna pod względem jakościowym i ilościowym.

Paliperydon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi. Chociaż paliperydon jest silnym antagonistą receptorów D₂, co, jak się uważa, łagodzi objawy wytwórcze schizofrenii, powoduje rzadziej stany kateptyczne i w mniejszym stopniu hamuje funkcje motoryczne niż klasyczne neuroleptyki. Dominujący ośrodkowy antagonizm serotoniny może zmniejszać tendencję paliperydonu do powodowania pozapiramidowych działań niepożądanych.

Skuteczność kliniczna

Leczenie nawrotu schizofrenii

Skuteczność paliperydonu w leczeniu nawrotu schizofrenii oceniono w czterech podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych placebo krótkoterminowych badaniach (jedno trwające 9 tygodni i trzy trwające 13 tygodni), polegających na podawaniu stałej dawki dorosłym, hospitalizowanym

pacjentom z nawrotem, spełniających kryteria klasyfikacji schizofrenii DSM-IV. W badaniach tych stałą dawkę paliperydonu podawano w dniach: 1., 8. i 36. badania trwającego 9 tygodni oraz dodatkowo w 64. dniu badania trwającego 13 tygodni. Podczas leczenia nawrotu schizofrenii paliperydonem nie było potrzebne doustne podawanie dodatkowych leków przeciwpsychotycznych. Pierwszorzędownym punktem końcowym było zmniejszenie całkowitej punktacji skali objawów pozytywnych i negatywnych (*ang. positive and negative syndrome scale*, PANSS), co przedstawiono w poniższej tabeli. Skala PANSS to zwalidowany wielopozycyjny spis składający się z pięciu czynników do oceny objawów pozytywnych, negatywnych, dezorganizacji myślenia, niekontrolowanej wrogości/podniecenia oraz lęku/depresji. Funkcjonowanie oceniono za pomocą skali funkcjonowania indywidualnego i społecznego (*ang. personal and social performance*, PSP). Skala PSP jest zwalidowaną skalą, używaną przez lekarzy klinicystów, służącą do określania funkcjonowania indywidualnego i społecznego w czterech obszarach: aktywności użytecznych społecznie (praca i nauka), związków osobistych i społecznych, dbałości o higienę osobistą oraz zachowań agresywnych i zakłócających porządek.

W badaniu trwającym 13 tygodni (n = 636), porównującym działanie trzech stałych dawek paliperydonu (początkowe wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego 150 mg, a następnie 3 dawki podane do mięśnia pośladkowego lub naramiennego: 25 mg/4 tygodnie, 100 mg/4 tygodnie lub 150 mg/4 tygodnie) do placebo, wszystkie trzy dawki paliperydonu wykazały działanie lepsze od placebo pod względem poprawy całkowitej punktacji w skali PANSS. W tym badaniu w grupach leczonych dawkami 100 mg/4 tygodnie oraz 150 mg/4 tygodnie wykazano statystyczną przewagę nad placebo pod względem punktacji w skali PSP. Nie dotyczyło to dawki 25 mg/4 tygodnie. Wyniki te potwierdzają skuteczność produktu w ciągu całego okresu leczenia i poprawę punktacji w skali PANSS. Zaobserwowano je już w 4. dniu, natomiast do 8. dnia nastąpiło wyraźne rozróżnienie wyników w grupach przyjmujących paliperydon w dawkach 25 mg i 150 mg w porównaniu do grupy przyjmującej placebo.

Inne badania dostarczyły statystycznie istotnych wyników przemawiających na korzyść paliperydonu, oprócz dawki 50 mg w jednym badaniu (patrz tabela poniżej).

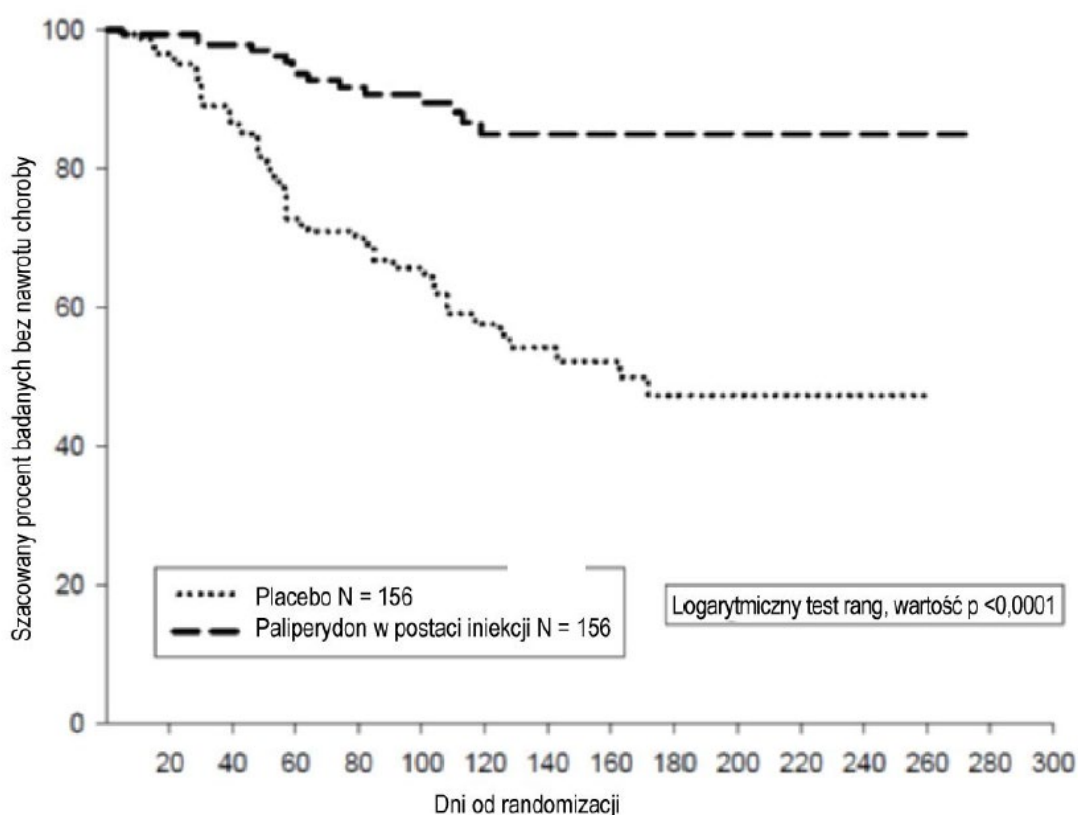
Całkowita punktacja w skali objawów pozytywnych i negatywnych w schizofrenii (PANSS) — zmiana z punktu wyjścia do punktu końcowego — ekstrapolacja ostatniej obserwacji (<i>ang. last observation carried forward</i> , LOCF) dla badań R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 i R092670-PSY-3007: Zestaw analiz skuteczności podstawowej					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Średnia wyjściowa (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Średnia zmiana (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Wartość p (vs. placebo)	--	0,034		<0,001	<0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Średnia wyjściowa (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Średnia zmiana (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Wartość p (vs. placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Średnia wyjściowa (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Średnia zmiana (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
Wartość p (vs. placebo)	--	0,015	0,017	<0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Średnia wyjściowa (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Średnia zmiana (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
Wartość p (vs. placebo)	--		0,001	<0,0001	

* w przypadku badania R092670-PSY-3007 dawkę początkową wynoszącą 150 mg podano wszystkim pacjentom przyjmującym paliperydon w 1. dniu, a następnie podawano im później przydzieloną dawkę.

Uwaga: ujemna zmiana punktacji oznacza poprawę.

Utrzymywanie kontroli objawów i opóźnianie nawrotu schizofrenii

Skuteczność paliperydonu w utrzymywaniu kontroli objawów i opóźnianiu nawrotu schizofrenii ustalono w długoterminowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu przy użyciu zmiennych dawek, przeprowadzonym z udziałem 849 osób dorosłych, niebędących w podeszłym wieku i spełniających kryteria klasyfikacji schizofrenii DSM-IV. Badanie to składało się z otwartego trwającego 33 tygodnie etapu leczenia fazy ostrej i stabilizacji, randomizowanego podwójnie zaślepionego kontrolowanego placebo etapu obserwacji pod kątem nawrotu choroby oraz trwającego 52 tygodnie otwartego okresu dodatkowego. W tym badaniu dawki paliperydonu wynosiły 25, 50, 75 i 100 mg i były podawane co miesiąc; dawka 75 mg była dozwolona wyłącznie w trwającym 52 tygodnie otwartym okresie dodatkowym. Badane osoby początkowo otrzymywały elastycznie dobierane dawki (25-100 mg) paliperydonu w 9-tygodniowym okresie przejściowym, po czym nastąpił trwający 24 tygodnie okres podtrzymujący, w którym wymagano, aby punktacja w skali PANSS wyniosła dla badanych ≤ 75 . Dostosowanie dawki było dozwolone jedynie w ciągu pierwszych 12 tygodni okresu podtrzymującego. Łącznie 410 stabilnych pacjentów przydzielono losowo do grupy przyjmującej paliperydon [mediana czasu trwania wynosiła 171 dni (zakres: od 1 do 407 dni)] lub grupy przyjmującej placebo [mediana czasu trwania wynosiła 105 dni (zakres: od 8 do 441 dni)] aż do nawrotu objawów schizofrenii w trakcie podwójnie zaślepionego etapu badania o różnym czasie trwania. Badanie przerwano wcześniej ze względu na skuteczność, gdyż zaobserwowano znacznie dłuższy czas do nawrotu choroby ($p < 0,0001$, Rys. 1) u pacjentów przyjmujących paliperydon w porównaniu do placebo (współczynnik ryzyka = 4,32; 95% przedział ufności (CI): 2,4-7,7).



Rysunek 1: Wykres Kaplan-Meier'a przedstawiający czas do nawrotu — analiza pośrednia (zestaw analiz pośrednich według zamiaru leczenia ITT)

Dzieci i młodzieź

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań paliperydonu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze schizofrenią (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Paliperydonu palmitynian jest estrem palmitynowym, prolekiem paliperydonu. Z powodu bardzo małej rozpuszczalności w wodzie, paliperydonu palmitynian po wstrzyknięciu domięśniowo rozpuszcza się powoli, zanim zostanie zhydrolizowany do paliperydonu i wchłonięty do krążenia ustrojowego. Po podaniu domięśniowym pojedynczej dawki stężenie paliperydonu w osoczu stopniowo wzrasta, osiągając wartość maksymalną przy medianie czasu T_{max} wynoszącej 13 dni. Uwalnianie substancji czynnej rozpoczyna się już w 1. dniu i trwa przez co najmniej 4 miesiące.

Po wstrzyknięciu domięśniowo pojedynczych dawek (25-150 mg) do mięśnia naramiennego zaobserwowano stężenie C_{max} większe o ok. 28% w porównaniu do wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego. Dwa początkowe wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego dawki 150 mg w 1. dniu i dawki 100 mg w 8. dniu ułatwiają szybkie uzyskanie stężeń terapeutycznych. Profil uwalniania i schemat dawkowania paliperydonu umożliwia utrzymanie tych stężeń. Całkowita ekspozycja na paliperydon po podaniu paliperydonu była proporcjonalna do dawki w zakresie 25-150 mg i mniejsza niż proporcjonalna do dawki pod względem C_{max} dla dawek przekraczających 50 mg. Średnia proporcja stężenia maksymalnego do stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym w przypadku dawki 100 mg paliperydonu wyniosła 1,8 po podaniu do mięśnia pośladkowego i 2,2 po podaniu do mięśnia naramiennego. Mediana pozornego okresu półtrwania paliperydonu po podaniu paliperydonu w dawce z zakresu 25-150 mg wynosiła od 25 do 49 dni.

Całkowita dostępność biologiczna paliperydonu palmitynianu po podaniu paliperydonu wynosi 100%.

Po podaniu paliperydonu palmitynianu enancjomery (+) i (-) paliperydonu przechodzą przemianę wzajemną, osiągając stosunek (+) do (-) wartości AUC wynoszący około 1,6-1,8.

Wiązanie mieszaniny racemicznej paliperydonu przez białka osocza wynosi 74%.

Metabolizm i eliminacja

Tydzień po podaniu doustnym pojedynczej dawki 1 mg natychmiast uwalnianego ^{14}C -paliperydonu 59% dawki było wydalone w postaci niezmienionej z moczem, co oznacza, że paliperydon nie jest w znacznym stopniu metabolizowany przez wątrobę. Około 80% podanej dawki znakowanej radioaktywnie wykryto w moczu, a 11% w kale. Zidentyfikowano *in vivo* cztery szlaki metaboliczne, z których żaden nie odpowiadał za metabolizm więcej niż 6,5% dawki: dealkilację, hydroksylację, odwodornienie i odłączenie benzizoksazolu. Chociaż wyniki badań *in vitro* sugerowały, że w metabolizmie paliperydonu mogą uczestniczyć izoenzymy CYP2D6 i CYP3A4, w badaniach *in vivo* nie uzyskano dowodów na to, że odgrywają one istotną rolę w metabolizmie paliperydonu. Analizy farmakokinetyki przeprowadzone w populacji wskazują na brak dostrzegalnej różnicy klirensu paliperydonu po podaniu doustnym tego leku między osobami metabolizującymi substraty CYP2D6 w stopniu znacznym i niewielkim. Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wykazały, że paliperydon nie hamuje w znaczącym stopniu metabolizmu produktów leczniczych metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450, w tym CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5.

Badania *in vitro* wykazały, że paliperydon jest substratem P-gp i w dużych stężeniach hamuje w nieznacznym stopniu P-gp. Znaczenie kliniczne tego faktu nie jest znane; brak danych *in vivo*.

Porównanie wstrzyknięć długodziałającego paliperydonu palmitynianu do doustnego paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu

Paliperydon w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu opracowano w taki sposób, że dostarcza paliperydon przez miesiąc, podczas gdy paliperydon doustny o przedłużonym uwalnianiu jest podawany codziennie. Początkowy schemat dawkowania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu (150 mg/100 mg do mięśnia naramiennego w 1. dniu/8. dniu) ma na celu szybkie osiągnięcie stanu stacjonarnego stężenia paliperydonu podczas rozpoczynania terapii bez dodatkowego stosowania leku doustnie.

Ogólnie, całkowite stężenia początkowe paliperydonu w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu znajdują się w zakresie ekspozycji obserwowanym po podaniu doustnym

dawki 6-12 mg paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu. Zastosowanie schematu początkowego dawkowania paliperydonu w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu umożliwiło pacjentom zachowanie zakresu ekspozycji odpowiadającego doustnej dawce 6-12 mg paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu, nawet w dniach przed podaniem dawki (8. dzień i 36. dzień). Z powodu różnic między średnimi profilami farmakokinetycznymi tych dwóch produktów leczniczych, należy zachować ostrożność podczas bezpośredniego porównywania ich właściwości farmakokinetycznych.

Zaburzenia czynności wątroby

Paliperydon nie jest w znacznym stopniu metabolizowany przez wątrobę. Chociaż nie zbadano skutków stosowania paliperydonu w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. W badaniu pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh), którym podawano doustnie paliperydon, stężenia wolnego paliperydonu w osoczu były podobne do stężeń u osób z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących podawania paliperydonu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Zbadano skutki podawania doustnego pojedynczej dawki paliperydonu wynoszącej 3 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu pacjentom z różną czynnością nerek. Eliminacja paliperydonu zmniejszała się wraz ze zmniejszaniem szacunkowego klirensu kreatyniny. Całkowity klirens paliperydonu był zmniejszony o średnio 32% u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} = 50$ do <80 mL/min), o 64% w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek ($\text{CrCl} = 30$ do <50 mL/min) i 71% w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek ($\text{CrCl} = 10$ do <30 mL/min), co odpowiada odpowiednio 1,5; 2,6 i 4,8-krotnemu średniemu wzrostowi ekspozycji (AUC_{inf}) w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. Na podstawie ograniczonej liczby obserwacji pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek, u których stosowano paliperydon w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, oraz symulacji farmakokinetycznych, zaleca się zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza farmakokinetyki w populacji nie wykazała różnic farmakokinetyki związanych z wiekiem.

Wskaźnik masy ciała (*ang. body mass index, BMI*)/masa ciała

Badania farmakokinetyki paliperydonu palmitynianu wykazały nieznacznie niższe stężenia paliperydonu w osoczu (10-20%) u pacjentów z nadwagą lub otyłych w porównaniu do pacjentów o prawidłowej masie ciała (patrz punkt 4.2).

Rasa

Analiza farmakokinetyki w populacji danych z badań dotyczących doustnego przyjmowania paliperydonu nie ujawniła zależnej od rasy różnicy w farmakokinetyce paliperydonu po podaniu paliperydonu w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

Płeć

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic pomiędzy mężczyznami i kobietami.

Palenie tytoniu

Na podstawie wyników badań *in vitro* przeprowadzonych z wykorzystaniem ludzkich enzymów wątrobowych stwierdzono, że paliperydon nie jest substratem dla izoenzymu CYP1A2; palenie tytoniu nie powinno mieć zatem wpływu na farmakokinetykę paliperydonu. Nie badano wpływu palenia tytoniu na farmakokinetykę paliperydonu w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu. Analiza farmakokinetyki w populacji na podstawie danych z badań dotyczących doustnego przyjmowania paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu ujawniła nieznacznie mniejszą ekspozycję na paliperydon u osób palących w porównaniu do osób niepalących. Jednak jest mało prawdopodobne, aby ta różnica miała znaczenie kliniczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu domięśniowym paliperydonu palmitynianu (postać podawana co miesiąc) oraz doustnym paliperydonu u szczurów i psów wykazały skutki głównie farmakologiczne, takie jak sedacja i efekty związane z działaniem prolaktyny na gruczoły sutkowe i narządy płciowe. U zwierząt, którym podawano paliperydonu palmitynian, zaobserwowano reakcję zapalną w miejscu wstrzyknięcia domięśniowego. Sporadycznie tworzył się ropień.

W badaniach reprodukcji u szczurów z zastosowaniem rysperydonu podawanego doustnie, który u szczurów i ludzi jest w znacznym stopniu przekształcany do paliperydonu, obserwowano niepożądane działania na masę urodzeniową i przeżywalność potomstwa. Po domięśniowym podaniu paliperydonu palmitynianu ciężarnym samicom szczurów w dawkach do 160 mg/kg na dobę łącznie, co odpowiada 4,1-krotności poziomu ekspozycji u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce wynoszącej 150 mg, nie zaobserwowano embriotoksyczności ani wad rozwojowych. Po podaniu ciężarnym zwierzętom innych antagonistów dopaminy wystąpił negatywny wpływ na zdolność uczenia się i rozwój motoryczny potomstwa.

Paliperydonu palmitynian oraz paliperydon nie wykazują działania genotoksycznego. W badaniach działania rakotwórczego doustnie podanego rysperydonu u szczurów i myszy obserwowano zwiększenie częstości występowania gruczolaków przysadki mózgowej (myszy), hormonalnie czynnych gruczolaków trzustki (szczury) i gruczolaków gruczołu sutkowego (u obu gatunków). Potencjał rakotwórczy podawanego domięśniowo paliperydonu palmitynianu oceniono u szczurów. Badania wykazały statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania gruczolakoraka gruczołu sutkowego u samic szczurów po dawkach 10, 30 i 60 mg/kg na miesiąc. U samców szczurów wykazano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania gruczolaków i nowotworów złośliwych gruczołu sutkowego po dawkach 30 i 60 mg/kg na miesiąc, co odpowiada 1,2- oraz 2,2-krotności poziomu ekspozycji po najwyższej zalecanej u ludzi dawce, wynoszącej 150 mg. Guzy te mogą być związane z przedłużonym antagonizmem receptorów D2 oraz hiperprolaktynemią. Znaczenie tych wyników badań dotyczących guzów u gryzoni w odniesieniu do ryzyka u ludzi jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 20
Makrogol 4000
Kwas cytrynowy jednowodny
Disodu fosforan
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawką (przezroczyste szkło, typ I) z korkiem, z blokadą i nasadką (guma bromobutylowa) z igłą 22G 1½ cala (38,1 mm x 0,72 mm) z zabezpieczeniem oraz igłą 23G 1 cal (25,4 mm x 0,64 mm) z zabezpieczeniem. Całość w tekturowym pudełku.

Rozmiary opakowań

Opakowanie zawiera 1 ampułko-strzykawkę i 2 igły.

Opakowanie do rozpoczęcia leczenia

Każde opakowanie zawiera 1 opakowanie Paliperidone +pharma, 150 mg i 1 opakowanie Paliperidone +pharma, 100 mg.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

+pharma arzneimittel gmbh
Hafnerstrasse 211
8054 Graz
Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Paliperidone +pharma, 25 mg:

Paliperidone +pharma, 50 mg:

Paliperidone +pharma, 75 mg:

Paliperidone +pharma, 100 mg:

Paliperidone +pharma, 150 mg:

Paliperidone +pharma, 100 mg/150 mg:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO