

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Paliperidonă Stada 25 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în seringă preumplută
Paliperidonă Stada 50 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în seringă preumplută
Paliperidonă Stada 75 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în seringă preumplută
Paliperidonă Stada 100 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în seringă preumplută
Paliperidonă Stada 150 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

25 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în seringă preumplută
Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă echivalent cu 25 mg paliperidonă.

50 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în seringă preumplută
Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă echivalent cu 50 mg paliperidonă.

75 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în seringă preumplută
Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă echivalent cu 75 mg paliperidonă.

100 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în seringă preumplută
Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă echivalent cu 100 mg paliperidonă.

150 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în seringă preumplută
Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă echivalent cu 150 mg paliperidonă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în seringă preumplută.
Suspensia este de culoare albă până la aproape albă. Suspensia are pH neutru (aproximativ 7,0) și are o osmolalitate de 280-310 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Paliperidonă Stada este indicat în tratamentul de întreținere al schizofreniei la pacienții adulți stabiliizați cu paliperidonă sau risperidonă.
La pacienții adulți selectați cu schizofrenie și care au răspuns anterior la administrarea orală a

paliperidonei sau risperidonei, se poate administra Paliperidonă Stada fără stabilizare anterioară cu un tratament pe cale orală dacă simptomele psihotice sunt ușoare până la moderate și este necesar un tratament injectabil cu eliberare prelungită.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul de inițiere recomandat cu Paliperidonă Stada este o doză de 150 mg în ziua 1 de tratament și o doză de 100 mg o săptămână mai târziu (ziua 8), ambele administrate în mușchiul deltoid în scopul obținerii rapide a concentrațiilor terapeutice (vezi pct. 5.2). A treia doză trebuie administrată la o lună după a doua doză de inițiere. Doza lunară de întreținere recomandată este de 75 mg; anumiți pacienți pot beneficia de doze mai mici sau mai mari din intervalul recomandat cuprins între 25 și 150 mg, în funcție de tolerabilitatea și/sau eficacitatea individuală a pacientului. Pacienții supraponderali sau obezi pot necesita doze la limita superioară a intervalului (vezi pct. 5.2). După a doua doză de inițiere, dozele lunare de întreținere pot fi administrate fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal.

Ajustarea dozei de întreținere poate fi efectuată lunar. Atunci când se fac ajustări ale dozei trebuie luate în considerare caracteristicile de eliberare prelungită ale Paliperidonă Stada (vezi pct. 5.2), dat fiind faptul că efectul complet al dozelor de întreținere poate să nu se observe timp de câteva luni.

Trecerea de la paliperidona cu eliberare prelungită administrată oral sau risperidona administrată oral la Paliperidonă Stada

Tratamentul cu Paliperidonă Stada trebuie inițiat conform indicațiilor de mai sus, de la începutul punctului 4.2. În timpul tratamentului de întreținere cu Paliperidonă Stada administrat lunar, pacienții stabiliți anterior prin administrarea unor doze diferite de paliperidonă sub formă de comprimate cu eliberare prelungită pot obține o expunere similară la paliperidonă la starea de echilibru prin administrare injectabilă. Pentru a obține o expunere similară în condițiile stării de echilibru farmacocinetic sunt necesare următoarele doze de Paliperidonă Stada ca tratament de întreținere:

Dozele de paliperidonă comprimate cu eliberare prelungită și Paliperidonă Stada necesare pentru obținerea unei expuneri similare la paliperidonă în condițiile stării de echilibru farmacocinetic în timpul tratamentului de întreținere	
Doza anterioară de paliperidonă comprimate cu eliberare prelungită	Paliperidonă Stada injectabil
3 mg zilnic	25-50 mg lunar
6 mg zilnic	75 mg lunar
9 mg zilnic	100 mg lunar
12 mg zilnic	150 mg lunar

Paliperidona și risperidona administrate oral ca tratament anterior pot fi întrerupte la momentul inițierii tratamentului cu Paliperidonă Stada. Unii pacienți pot beneficia de întrerupere graduală a tratamentului.

Unii pacienți la care trecerea s-a făcut de la doze mai mari de paliperidonă administrată oral (de exemplu, 9-12 mg pe zi) la administrarea injectabilă a Paliperidonă Stada în mușchiul gluteal ar putea prezenta o expunere plasmatică mai redusă în timpul primelor 6 luni după trecerea de la un medicament la altul.

Prin urmare, ca alternativă pentru primele 6 luni, se poate lua în considerare administrarea injectabilă în mușchiul deltoid.

Trecerea de la risperidona injectabilă cu acțiune prelungită la Paliperidonă Stada

La trecerea pacienților de pe tratamentul cu risperidonă injectabilă cu acțiune prelungită, se inițiază

tratamentul cu Paliperidonă Stada în locul următoarei injecții programate. După aceasta, administrarea Paliperidonă Stada trebuie continuată la intervale lunare. Nu este necesar regimul dozelor de inițiere la interval de o săptămână incluzând administrarea injectabilă intramusculară (ziua 1 și respectiv, ziua 8), descris mai sus, la punctul 4.2. Pacienții stabiliți anterior cu diferite doze de risperidonă injectabilă cu acțiune prelungită pot obține o expunere similară la paliperidonă la starea de echilibru farmacocinetic, în timpul tratamentului de întreținere cu doze lunare de Paliperidonă Stada, după cum urmează:

Dozele de risperidonă injectabilă cu acțiune prelungită și de Paliperidonă Stada necesare pentru obținerea unei expuneri similare la paliperidonă în condițiile stării de echilibru farmacocinetic	
Doza anterioară de risperidonă injectabilă cu acțiune prelungită	Paliperidonă Stada injectabil
25 mg la interval de 2 săptămâni	50 mg lunar
37.5 mg la interval de 2 săptămâni	75 mg lunar
50 mg la interval de 2 săptămâni	100 mg lunar

Întreruperea medicamentelor antipsihotice trebuie făcută în concordanță cu informațiile de prescriere corespunzătoare. Dacă tratamentul cu Paliperidonă Stada este întrerupt, trebuie avute în vedere caracteristicile sale de eliberare prelungită. Trebuie reevaluată periodic necesitatea continuării administrării medicamentelor pentru simptomele extrapiramidale existente (SEP).

Dozele omise

Evitarea dozelor omise

Se recomandă ca a doua doză de inițiere cu Paliperidonă Stada să se administreze la o săptămână după prima doză. Pentru a se evita omiterea unei doze, pacienților li se poate administra a doua doză cu 4 zile

înainte sau după intervalul de o săptămână (ziua 8). În mod similar, după regimul de inițiere se recomandă a se administra lunar a treia și următoarele injecții. Pentru a se evita omiterea unei doze lunare, pacienților li se poate administra injecția cu până la 7 zile înainte sau după termenul de o lună.

Dacă data planificată pentru a doua injecție cu Paliperidonă Stada (ziua 8 ± 4 zile) este omisă, reinițierea recomandată depinde de perioada de timp care a trecut de la prima injecție administrată pacientului.

A doua doză de inițiere omisă (< 4 săptămâni de la prima injecție)

Dacă de la prima injecție au trecut mai puțin de 4 săptămâni, pacientului trebuie să i se administreze a doua injecție de 100 mg cât mai rapid posibil, în mușchiul deltoid. O a treia injecție de Paliperidonă Stada de 75 mg, fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal, se va administra la 5 săptămâni de la prima injecție (independent de momentul celei de-a doua injecții). În continuare trebuie urmat ciclul lunar normal de injecții, fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal, cu doze de 25 mg până la 150 mg, în funcție de tolerabilitatea și/sau eficacitatea individuală a pacientului.

A doua doză de inițiere omisă (4-7 săptămâni de la prima injecție)

Dacă de la prima injecție cu Paliperidonă Stada au trecut între 4 și 7 săptămâni, reluați dozarea cu două injecții de 100 mg după cum urmează:

1. o injecție în mușchiul deltoid cât mai rapid posibil
2. o altă injecție în mușchiul deltoid după o săptămână
3. reluarea ciclului lunar normal de injecții, fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal, cu doze de 25 mg până la 150 mg, în funcție de tolerabilitatea și/sau eficacitatea individuală a pacientului.

A doua doză de inițiere omisă (> 7 săptămâni de la prima injecție)

Dacă de la prima injecție cu Paliperidonă Stada au trecut mai mult de 7 săptămâni, se inițiază dozarea conform indicațiilor pentru prima inițiere recomandată cu Paliperidonă Stada, de mai sus.

Doza lunară de întreținere omisă (de la 1 lună până la 6 săptămâni)

După inițiere, ciclul recomandat de administrare a injecțiilor cu Paliperidonă Stada este lunar. Dacă de la ultima injecție au trecut mai puțin de 6 săptămâni, doza stabilită anterior trebuie administrată cât mai curând posibil, urmată de injecții la intervale lunare.

Doza lunară de întreținere omisă (> 6 săptămâni până la 6 luni)

Dacă de la ultima injecție cu Paliperidonă Stada au trecut mai mult de 6 săptămâni, recomandarea este după cum urmează:

Pentru pacienții stabiliți cu doze între 25 și 100 mg

1. o injecție în mușchiul deltoid cât mai curând posibil cu aceeași doză cu care pacientul a fost stabilizat anterior
2. o altă injecție în mușchiul deltoid (aceeași doză) după o săptămână (ziua 8)
3. reluarea ciclului lunar normal de injecții fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal, cu doze de 25 mg până la 150 mg, în funcție de tolerabilitatea și/sau eficacitatea individuală a pacientului.

Pentru pacienții stabiliți cu doză de 150 mg

1. o injecție în mușchiul deltoid cât mai curând posibil cu o doză de 100 mg
2. o altă injecție în mușchiul deltoid după o săptămână (ziua 8) cu o doză de 100 mg
3. reluarea ciclului lunar normal de injecții fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal, cu doze de 25 mg până la 150 mg, în funcție de tolerabilitatea și/sau eficacitatea individuală a pacientului.

Doza lunară de întreținere omisă (> 6 luni)

Dacă de la ultima injecție cu Paliperidonă Stada au trecut mai mult de 6 luni, inițiați administrarea conform recomandărilor pentru tratamentul de inițiere cu Paliperidonă Stada, de mai sus.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Eficacitatea și siguranța la vârstnicii > 65 ani nu au fost stabilite.

În general, doza de Paliperidonă Stada recomandată la pacienții vârstnici cu funcție renală normală este aceeași ca la pacienții adulți mai tineri cu funcție renală normală. Cu toate acestea, din cauza faptului că

pacienții vârstnici pot avea o funcție renală diminuată, poate fi necesară ajustarea dozelor (vezi Insuficiența renală de mai jos, pentru recomandările de doze la pacienții cu disfuncție renală).

Insuficiența renală

Paliperidonă Stada nu a fost studiat sistematic la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei ≥ 50 până la < 80 ml/min), tratamentul de inițiere recomandat cu Paliperidonă Stada este cu o doză de 100 mg în ziua 1 de tratament și de 75 mg o săptămână mai târziu, ambele administrate în mușchiul deltoid. Doza lunară de întreținere recomandată este de 50 mg, cu un interval cuprins între 25 și 100 mg, în funcție de tolerabilitatea pacientului și/sau eficacitatea tratamentului

Paliperidonă Stada nu este recomandat în cazul pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance al creatininei < 50 ml/min) (vezi pct. 4.4).

Insuficiența hepatică

Bazat pe experiența cu paliperidona cu administrare orală, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu este necesară ajustarea dozei. Deoarece nu a fost studiată administrarea paliperidonei la pacienții cu insuficiență hepatică severă, în cazul acestor pacienți se recomandă precauție (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea produsului Paliperidonă Stada la copiii și adolescenții < 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Paliperidonă Stada este destinat numai pentru administrare intramusculară. Nu trebuie administrat în niciun alt mod. Se va injecta lent, profund în mușchiul deltoid sau gluteal. Fiecare injecție trebuie administrată de către un cadru medical calificat. Administrarea trebuie să se efectueze într-o singură injecție. Doza nu trebuie administrată în injecții divizate.

Dozele de inițiere din zilele 1 și 8 trebuie administrate ambele în mușchiul deltoid, în scopul obținerii rapide a concentrațiilor terapeutice (vezi pct. 5.2). După a doua doză de inițiere, dozele lunare de întreținere pot fi administrate fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal. O trecere de la mușchiul gluteal la cel deltoid (și invers) trebuie luată în considerare în cazul durerilor la locul de injectare, dacă disconfortul la locul de injectare nu este bine tolerat (vezi pct. 4.8). Se recomandă, de asemenea, alternanța între părțile stângă și dreaptă (vezi mai jos).

Pentru instrucțiunile de utilizare și manipulare a medicamentului Paliperidonă Stada, a se vedea prospectul (informații destinate profesioniștilor din domeniul sănătății).

Administrarea în mușchiul deltoid

Dimensiunea recomandată a acului pentru administrarea inițială și de întreținere a Paliperidonă Stada la nivelul mușchiului deltoid este determinată de greutatea pacientului. Pentru cei cu greutate ≥ 90 kg, se recomandă acul de seringă de 1½ inci, calibru 22 (38,1 mm x 0,72 mm). Pentru cei cu greutate <90 kg, se recomandă acul de seringă de 1 inci, calibru 23 (25,4 mm x 0,64 mm). Injecțiile în mușchiul deltoid trebuie alternate între cei doi mușchi deltoizi

Administrarea în mușchiul gluteal

Dimensiunea recomandată a acului de seringă pentru administrarea de întreținere a Paliperidonă Stada la nivelul mușchiului gluteal este de 1½ inci, calibru 22 (38,1 mm x 0,72 mm). Administrarea trebuie efectuată în cadrul supero-extern al regiunii gluteale. Injecțiile în mușchiul gluteal trebuie alternate între cei doi mușchi gluteali.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la risperidonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea la pacienții aflați într-o stare de agitație acută sau stare psihotică severă

Paliperidonă Stada nu trebuie utilizat pentru abordarea terapeutică a stărilor de agitație acută sau a stărilor psihotice severe în care trebuie asigurat controlul imediat al simptomelor.

Intervalul QT

Se recomandă precauție atunci când paliperidona este prescrisă pacienților cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute sau antecedente familiale de QT prelungit și în cazul utilizării concomitente cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT.

Sindromul neuroleptic malign

Sindromul neuroleptic malign (SNM), caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate a sistemului nervos vegetativ, conștiență alterată și concentrații serice mari ale creatinfosfokinazei, a fost raportat în asociere cu administrarea de paliperidonă. Semnele clinice suplimentare pot include mioglobinuria (rabdmioliza) și insuficiența renală acută. Dacă un pacient dezvoltă semne sau

simptome care indică SNM, administrarea paliperidonei trebuie întreruptă.

Dischinezia tardivă/simptome extrapiramidale

Medicamentele cu proprietăți antagoniste față de receptorii dopaminergici au fost asociate cu inducerea dischineziei tardive caracterizată prin mișcări ritmice, involuntare, predominant la nivelul limbii și/sau feței. Dacă apar semne și simptome de dischinezie tardivă, trebuie avută în vedere întreruperea administrării tuturor antipsihoticelor, incluzând paliperidona.

Precauția este justificată la pacienții la care se administrează concomitent atât psihostimulante (de ex. metilfenidat), cât și paliperidonă, deoarece pot apărea simptome extrapiramidale atunci când se ajustează unul sau ambele medicamente. Se recomandă retragerea treptată a tratamentului stimulant (vezi pct. 4.5).

Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză

În cazul administrării Paliperidonă Stada, s-au raportat cazuri de leucopenie, neutropenie și agranulocitoză. În perioada de supraveghere de după punerea pe piață, agranulocitoza s-a raportat foarte rar ($< 1/10\ 000$ pacienți). Pacienții cu antecedente de scădere semnificativă clinic a numărului de leucocite sau cu leucopenie/neutropenie indusă de medicamente trebuie monitorizați pe perioada primelor luni de terapie și trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Paliperidonă Stada la primul semn de scădere semnificativă clinic a numărului de leucocite, în absența altor factori cauzatori. Pacienții cu neutropenie semnificativă clinic trebuie monitorizați cu atenție pentru prezența febrei sau a altor semne și simptome de infecție și trebuie tratați cu promptitudine dacă apar astfel de semne sau simptome. La pacienții cu neutropenie severă (numărul absolut de neutrofile $< 1 \times 10^9/l$) trebuie să se întrerupă tratamentul cu Paliperidonă Stada și trebuie urmărit numărul de leucocite până la recuperare.

Reacții de hipersensibilitate

În timpul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate rareori cazuri de reacții anafilactice la pacienții care au tolerat anterior risperidonă sau paliperidonă administrată oral (vezi pct 4.1 și 4.8). Dacă apar reacții de hipersensibilitate, întrerupeți utilizarea Paliperidonă Stada; inițiați măsuri generale de susținere, corespunzătoare clinic și monitorizați pacientul, până când semnele și simptomele se rezolvă (vezi pct 4.3 și 4.8).

Hiperglicemia și diabetul zaharat

În timpul tratamentului cu paliperidonă s-au raportat hiperglicemie, diabet zaharat și exacerbare a diabetului zaharat preexistent, inclusiv comă diabetică și cetoacidoză. Se recomandă monitorizarea corespunzătoare, în concordanță cu ghidurile de utilizare a medicamentelor antipsihotice. Pacienții tratați cu Paliperidonă Stada trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de hiperglicemie (cum sunt polidipsie, poliurie, polifagie și slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat trebuie monitorizați regulat pentru a se observa perturbarea controlului glicemiei.

Creșterea ponderală

A fost raportată o creștere ponderală semnificativă în timpul tratamentului cu Paliperidonă Stada. Greutatea corporală trebuie măsurată în mod regulat.

Utilizarea la pacienți cu tumori dependente de prolactină

Studiile pe culturi de țesut sugerează că prolactina poate stimula creșterea celulară în cazul tumorilor mamare umane. Deși până în prezent în studiile clinice și epidemiologice nu s-a demonstrat o asociere clară cu administrarea de medicamente antipsihotice, la pacienții cu istoric medical relevant se recomandă precauție. Paliperidona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu o tumoră pre-existentă posibil dependentă de prolactină.

Hipotensiunea arterială ortostatică

Paliperidona poate induce hipotensiune arterială ortostatică la anumiți pacienți, din cauza activității de blocare a receptorilor alfa.

Pe baza datelor colectate din trei studii controlate cu placebo, cu durată de 6 săptămâni, cu doze fixe

cu paliperidonă comprimate orale cu eliberare prelungită (3, 6, 9 și 12 mg), hipotensiunea ortostatică a fost raportată la 2,5 % din subiecții tratați cu paliperidonă cu administrare orală, comparativ cu 0,8 % din subiecții la care s-a administrat placebo. Paliperidonă Stada trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute (de exemplu insuficiență cardiacă, infarct miocardic sau ischemie, tulburări de conducere), afecțiuni cerebrovasculare sau stări care predispun pacientul la hipotensiune (de exemplu deshidratare sau hipovolemie)

Convulsii

Paliperidonă Stada trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de convulsii sau alte afecțiuni care pot scădea pragul convulsivant..

Insuficiența renală

Concentrațiile plasmatice ale paliperidonei sunt crescute la pacienții cu insuficiență renală și, prin urmare, ajustarea dozei este recomandată la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Paliperidonă Stada nu este recomandat în cazul pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance al creatininei < 50 ml/min) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiența hepatică

Nu există date disponibile pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C). La acești pacienți se recomandă precauție dacă se utilizează paliperidona.

Pacienții vârstnici cu demență

Paliperidonă Stada nu a fost studiat la pacienții vârstnici cu demență. Paliperidonă Stada trebuie utilizat cu precauție la pacienții vârstnici cu demență cu factori de risc pentru atac cerebral.

Experiența cu risperidonă prezentată mai jos este considerată valabilă și pentru paliperidonă.

Mortalitatea generală

Într-o meta-analiză a 17 studii clinice controlate, pacienții vârstnici cu demență tratați cu alte medicamente antipsihotice atipice, incluzând risperidonă, aripiprazol, olanzapină și quetiapină, au prezentat un risc crescut de mortalitate în comparație cu cei la care s-a administrat placebo. Printre cei tratați cu risperidonă, mortalitatea a fost de 4 % comparativ cu 3,1 % pentru placebo..

Reacții adverse cerebrovasculare

În studiile clinice placebo-controlate și randomizate, s-a observat un risc de aproximativ trei ori mai mare de apariție a reacțiilor adverse cerebrovasculare la populația cu demență în cazul administrării anumitor medicamente antipsihotice atipice, incluzând risperidonă, aripiprazol și olanzapină. Mecanismul pentru acest risc crescut nu este cunoscut.

Boala Parkinson și demența cu corpi Lewy

Medicii trebuie să evalueze raportul risc-beneficiu atunci când prescriu Paliperidonă Stada pacienților cu boală Parkinson sau cu demență cu corpi Lewy (DLB), deoarece ambele grupuri pot prezenta risc crescut de sindrom neuroleptic malign, precum și o sensibilitate crescută la medicamente antipsihotice. Manifestările acestei sensibilități crescute pot include confuzie, lentoare, instabilitate posturală cu căderi frecvente, adăugate simptomelor extrapiramidale.

Priapismul

S-a raportat că medicamentele antipsihotice (incluzând risperidona) cu efecte blocante alfa adrenergice induc priapismul. În timpul monitorizării după punerea pe piață, priapismul a fost raportat și în cazul paliperidonei cu administrare orală, care este metabolitul activ al risperidonei. Pacienții trebuie informați să solicite asistență medicală de urgență în cazul în care priapismul nu s-a rezolvat într-un interval de 4 ore.

Reglarea temperaturii corporale

Medicamentelor antipsihotice li s-a atribuit tulburarea capacității organismului de a reduce temperatura

corporală centrală. Se recomandă o atenție adecvată în cazul prescrierii Paliperidonă Stada la pacienții care vor fi supuși situațiilor care pot contribui la o creștere a temperaturii corporale centrale, de exemplu activitatea fizică intensă, expunerea la căldură extremă, administrarea concomitentă de medicamente cu activitate anticolinergică sau deshidratarea.

Tromboembolismul venos

Au fost raportate cazuri de tromboembolism venos (TEV) asociate utilizării medicamentelor antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu medicamente antipsihotice prezintă de obicei factori de risc dobânziți pentru TEV, trebuie identificați toți factorii de risc posibili pentru TEV înainte și în timpul tratamentului cu Paliperidonă Stada și trebuie luate măsuri de prevenție.

Efectul antiemetic

S-a observat un efect antiemetic în studiile pre-clinice cu paliperidonă. Acest efect, dacă apare la oameni, poate masca semnele și simptomele de supradozaj cu anumite medicamente sau ale afecțiunilor cum ar fi obstrucția intestinală, sindromul Reye și tumorile cerebrale.

Administrarea

Se recomandă atenție pentru a evita injectarea accidentală a Paliperidonă Stada în vasele sanguine.

Sindrom de iris flasc intraoperator

Sindromul de iris flasc intraoperator (SIFI) a fost observat în timpul intervențiilor chirurgicale pentru cataractă la unii pacienți aflați sub tratament cu medicamente cu efecte blocante alfa 1-adrenergice, precum Paliperidonă Stada (vezi pct. 4.8).

SIFI poate duce la creșterea complicațiilor oculare în timpul intervenției chirurgicale și post-operator. Medicul oftalmolog chirurg trebuie anunțat înaintea intervenției chirurgicale despre utilizarea actuală sau în antecedente a medicamentelor cu efecte blocante alfa 1-adrenergice. Nu a fost stabilit potențialul beneficiu al întreruperii tratamentului cu blocante alfa 1-adrenergice, înaintea intervenției chirurgicale pentru cataractă și este necesară punerea în balanță a riscului întreruperii medicației antipsihotice.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Se recomandă precauție atunci când se prescrie Paliperidonă Stada împreună cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT, de exemplu antiaritmice clasa IA (de exemplu quinidină, disopiramidă) și

antiaritmice clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol), unele antihistaminice, alte antipsihotice și unele antimalarice (meflochina). Această listă are caracter orientativ și nu este completă.

Potențialul ca Paliperidonă Stada să influențeze alte medicamente

Nu se așteaptă ca paliperidona să provoace interacțiuni farmacocinetice importante din punct de vedere clinic, cu medicamentele care sunt metabolizate de izoenzimele citocromului P-450.

Ca urmare a efectelor principale ale paliperidonei asupra sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.8), Paliperidonă Stada trebuie utilizat cu precauție în combinație cu alte medicamente care acționează la nivel central, de exemplu anxioliticele, majoritatea antipsihoticelor, hipnoticele, opiaceele etc. sau alcoolul etilic.

Paliperidona poate antagoniza efectul levodopei și al altor agoniști ai dopaminei. Dacă această combinație este considerată necesară, în special în ultimul stadiu al bolii Parkinson, trebuie prescrisă cea mai mică doză eficientă din fiecare tratament.

Ca urmare a potențialului său de a induce hipotensiune arterială ortostatică (vezi pct. 4.4), se poate

observa cumularea efectelor atunci când Paliperidonă Stada este administrat împreună cu alte medicamente care au acest potențial, de exemplu alte antipsihotice, antidepressive triciclice.

Se recomandă precauție în cazul în care paliperidona este asociată cu alte medicamente cunoscute a avea un efect de scădere a pragului convulsivant (de exemplu, fenotiazinele sau butirofenonele, antidepressivele triciclice sau ISRS, tramadolul, meflochina etc.)

Administrarea concomitentă a paliperidonei comprimate cu eliberare prelungită la starea de echilibru (12 mg o dată pe zi) cu divalproex de sodiu comprimate cu eliberare prelungită (între 500 mg și 2000 mg o dată pe zi) nu a afectat farmacocinetica stării de echilibru a valproatului.

Nu s-a efectuat niciun studiu de interacțiune între Paliperidonă Stada și litiu; cu toate acestea, nu este probabilă apariția unei interacțiuni farmacocinetice.

Potențialul ca alte medicamente să influențeze Paliperidonă Stada

Studiile in vitro indică faptul că CYP2D6 și CYP3A4 pot fi minim implicate în metabolismul paliperidonei, dar nu există dovezi in vitro și nici in vivo că aceste izoenzime joacă un rol semnificativ în metabolizarea paliperidonei. Nu a fost demonstrat un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii paliperidonei în cazul administrării orale concomitente a paliperidonei cu paroxetina, un inhibitor puternic al CYP2D6.

Administrarea orală concomitentă a paliperidonei cu eliberare prelungită o dată pe zi cu carbamazepina de 200 mg de două ori pe zi a determinat o scădere cu aproximativ 37 % a C_{max} medii și a ASC la starea de echilibru ale paliperidonei. Această scădere este determinată, în cea mai mare parte, de o creștere de 35 % a clearance-ului renal al paliperidonei, cel mai probabil ca urmare a inducerii de P-gp renală de către carbamazepină. O scădere minoră a cantității de substanță activă excretată în urină sub formă nemodificată sugerează că a existat un efect minor asupra metabolismului CYP sau a biodisponibilității paliperidonei în timpul administrării concomitente a carbamazepinei. La doze mai mari de carbamazepină se pot observa scăderi mai mari ale concentrațiilor plasmatice ale paliperidonei. La inițierea tratamentului cu carbamazepină, doza de Paliperidonă Stada trebuie reevaluată și mărită dacă este necesar. Invers, la întreruperea tratamentului cu carbamazepină, doza de Paliperidonă Stada trebuie reevaluată și scăzută dacă este necesar.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de paliperidonă comprimate cu eliberare prelungită de 12 mg cu divalproex de sodiu comprimate cu eliberare prelungită (două comprimate a 500 mg o dată pe zi) a avut drept rezultat o creștere de aproximativ 50 % a C_{max} și ASC ale paliperidonei, cel mai probabil ca rezultat al absorbției orale crescute. Întrucât nu s-a observat niciun efect asupra clearance-ului sistemic, nu se așteaptă o interacțiune semnificativă din punct de vedere clinic între divalproex de sodiu comprimate cu eliberare prelungită și administrarea intramusculară de paliperidonă. Această interacțiune nu a fost studiată cu paliperidonă.

Utilizarea concomitentă de Paliperidonă Stada cu risperidonă sau cu paliperidonă orală

Deoarece paliperidona este metabolitul principal activ al risperidonei, este necesară prudență atunci când Paliperidonă Stada este administrat concomitent cu risperidonă sau cu paliperidonă orală pentru perioade lungi de timp. Datele de siguranță care implică utilizarea concomitentă de Paliperidonă Stada cu alte antipsihotice sunt limitate.

Utilizarea concomitentă a Paliperidonă Stada cu psihostimulante

Utilizarea concomitentă a psihostimulantelor (de ex. metilfenidat) împreună cu paliperidona poate duce la simptome extrapiramidale atunci când este schimbat oricare dintre tratamente sau ambele (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea paliperidonei în timpul sarcinii. Palmitatul de paliperidonă injectat intramuscular și paliperidona administrată oral nu au avut efect teratogen în studiile efectuate la animale, însă s-au observat alte tipuri de efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nou-născuții expuși la paliperidonă în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină au risc de reacții adverse, incluzând simptome extrapiramidale și/sau de întrerupere, care pot varia după naștere din punct de vedere al severității și duratei. S-au raportat agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, insuficiență respiratorie sau tulburări de alimentare. Prin urmare, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție. Paliperidonă Stada nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este strict necesar.

Alăptarea

Paliperidona este excretată în laptele matern astfel încât sunt probabile efecte asupra sugarului alăptat în cazul administrării de doze terapeutice la femeile care alăptează. Paliperidonă Stada nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu s-au observat efecte relevante în studiile non-clinice.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Paliperidona poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, determinată de posibilele efecte la nivelul sistemului nervos și a efectelor vizuale, cum sunt sedarea, somnolența, sincopa, vederea încetoșată (vezi pct. 4.8). Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje până când nu este cunoscută sensibilitatea lor individuală la paliperidonă.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate din studiile clinice au fost insomnia, cefaleea, anxietatea, infecțiile la nivelul tractului respirator superior, reacțiile la nivelul locului de administrare, parkinsonismul, creșterea ponderală, acatizia, agitația, sedarea/somnolența, greața, constipația, amețelile, durerea musculo-scheletică, tahicardia, tremorul, durerea abdominală, vărsăturile, diareea, oboseala și distonia. Dintre acestea, acatizia și sedarea/somnolența par să fie asociate cu doza administrată.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În continuare sunt prezentate toate reacțiile adverse care au fost raportate în studiile clinice efectuate cu palmitat de paliperidonă. Se aplică următorii termeni și următoarele frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse				
	Frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută ^a
Infecții și infestări		infecție la nivelul tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar, gripă	pneumonie, bronșită, infecție la nivelul tractului respirator, sinuzită, cistită, infecție la nivelul urechii, amigdalită,	infecție la nivelul ochilor, acrodermatită,	

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse				
	Frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută ^a
			onicomicoză, celulită, abcese subcutanate		
Tulburări ale sistemului sanguin și limfatic			scădere a numărului de globule albe, anemie	neutropenie, trombocitopenie, creștere a numărului de eozinofile	agranulocitoză
Tulburări ale sistemului imunitar			hipersensibilitate		reație anafilactică
Tulburări endocrine		Hiperprolactinemie ^b .		secreție inadecvată de hormon antidiuretic, glucozurie prezentă.	
Tulburări metabolice și de nutriție		hiperglicemie, creștere ponderală, scădere ponderală, apetit alimentar scăzut	diabet zaharat ^d , hiperinsulinemie, apetit alimentar crescut, anorexie, concentrație plasmatică crescută a trigliceridelor, concentrație plasmatică crescută a colesterolului	cetoacidoză diabetică, hipoglicemie, polidipsie.	intoxicație cu apă.
Tulburări psihice	Insomnie ^e .	agitație, depresie, anxietate	tulburări ale somnului, manie, scăderea libidoului, nervozitate, coșmaruri	catatonie, stare confuzională, somnambulism, aplatizare afectivă, anorgasmie	tulburare de alimentație asociată somnului
Tulburări ale sistemului nervos		parkinsonism ^c , acatizie ^c , sedare/somnolență, distonie ^c , amețeli, dischinezie ^c , tremor, cefalee.	dischinezie tardivă, sincopă, hiperactivitate psihomotorie, amețeli posturale, perturbări ale atenției, dizartrie, disgeuzie, hipoestezie, parestezie	sindrom neuroleptic malign, ischemie cerebrală, absență a răspunsului la stimuli, pierderea conștienței, scăderea nivelului de conștiență, convulsii ^d , tulburări de echilibru, coordonare anormală, titubații ale capului.	comă diabetică.
Tulburări oculare			vedere încețoșată, conjunctivită, xeroftalmie	glaucom, tulburări de motilitate a globilor oculari, mișcări	sindrom de iris flasc (intraoperator)

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse				
	Frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută ^a
				oculogire, fotofobie, creștere a secreției lacrimale, hiperemie oculară	
Tulburări acustice și vestibulare			vertij, tinitus, dureri auriculare		
Tulburări cardiace		tahicardie	bloc atrioventricular, tulburări de conducere, electrocardiogramă cu QT prelungit, sindrom de tahicardie posturală ortostatică, bradicardie, electrocardiogramă anormală, palpitații.	fibrilație atrială, aritmie sinusală	
Tulburări vasculare		hipertensiune	hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică	Embolie pulmonară, tromboză venoasă, hiperemie facială	ischemie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		tuse, congestie nazală	dispnee, durere faringolaringiană, epistaxis	sindrom de apnee în somn, congestie pulmonară, congestie a tractului respirator, wheezing, raluri.	hiperventilație, pneumonie de aspirație, disfonie
Tulburări gastro-intestinale		durere abdominală, vărsături, greață, constipație, diaree. dispepsie, dureri dentare	disconfort abdominal, gastroenterită, disfagie, xerostomie, distensie abdominală	pancreatită, obstrucție intestinală, inflamație a limbii, incontinență fecală, fecalom, cheilită.	Ileus.
Tulburări hepatobiliare		creșterea valorilor serice ale transaminazelor	creșterea concentrației plasmatice a gamaglutamiltransferazei, creșterea concentrațiilor plasmatice ale		icter

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse				
	Frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută ^a
			enzimelor hepatice.		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			urticarie, prurit, erupție cutanată tranzitorie, alopecie, eczemă, xerodermie, eritem, acnee	erupție medicamentoasă, hiperkeratoză, dermatită seboreică, mătreață	sindromul Stevens Johnson/necroliză epidermică toxică, angioedeme, modificări ale culorii pielii,
Tulburări musculoschel etice, ale țesutului conjunctiv și oaselor		dureri musculoschel etice, dureri lombare, artralgie	creștere a concentrației plasmatice a creatinin fosfokinazei, spasme musculare. rigiditate articulară, slăbiciune musculară	rabdomioliză, inflamație a articulațiilor	postură anormală
Tulburări renale și ale căilor urinare			incontinență urinară, polakiurie, disurie	retenție urinară	
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală					sindrom de întrerupere la nou-născut (vezi pct.4.6)
Tulburări ale aparatului genital și sânului		amenoree,	disfuncție erectilă, tulburări de ejaculare, tulburări menstruale ^e , ginecomastie, galactoree, disfuncție sexuală, mastodinie.	priapism, disconfort la nivelul sânului, indurație la nivelul sânului, mărire de volum a sânului, secreție vaginală	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		febră, astenie, oboseală, reacții la nivelul locului de administrare	edem facial, edem ^e , creștere a temperaturii corporale, mers anormal, durere toracică, disconfort toracic, stare generală de	hipotermie, frisoane, sete, sindrom de întrerupere, abces la nivelul locului de administrare, celulită la nivelul locului de administrare, noduli la nivelul locului de	scădere a temperaturii corporale, necroză la nivelul locului de administrare, ulcer la nivelul locului de administrare

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse				
	Frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută ^a
			rău, indurație	administrare, hematom la nivelul locului de administrare	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			cădere		

^a Frecvența reacțiilor adverse este clasificată ca „necunoscută” deoarece nu au fost observate în cadrul studiilor clinice cu palmitat de paliperidonă. Acestea provin fie din raportări spontane de după punerea pe piață și frecvența acestora nu poate fi stabilită sau provin din date obținute din studiile clinice cu risperidonă (orice formă farmaceutică) sau cu paliperidonă orală și/sau din raportări după punerea pe piață.

^b Cu referire la „Hiperprolactinemia” detaliată mai jos.

^c Cu referire la „Simptome extrapiramidale” detaliate mai jos.

^d În studiile controlate cu placebo, diabetul zaharat s-a raportat la 0,32% dintre subiecții tratați cu paliperidonă, comparativ cu o rată de 0,39% în grupul la care s-a administrat placebo. Incidența generală din toate studiile clinice a fost de 0,65%, la toți subiecții tratați cu paliperidonă

^e Insomnia include: insomnie inițială, insomnie de mijloc; Convulsiile includ: convulsii grand mal; Edemele includ: edem generalizat, edem periferic, edem cu godeu. Tulburările menstruale includ: întârziere a menstruației, menstruație neregulată, oligomenoree

Efectele adverse observate la formele farmaceutice care conțin risperidonă

Paliperidona este un metabolit activ al risperidonei și, de aceea, profilele reacțiilor adverse ale acestui component (atât formele farmaceutice cu administrarea orală cât și formele farmaceutice injectabile) sunt relevante una pentru cealaltă.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile anafilactice

Rareori, au fost raportate cazuri de reacții anafilactice după injecția cu paliperidonă în timpul experienței de după punerea pe piață la pacienți care au tolerat anterior risperidonă sau paliperidonă administrată oral (vezi pct. 4.4).

Reacțiile la nivelul locului de injectare

Cea mai frecventă reacție adversă asociată cu locul administrării raportată a fost durerea. Majoritatea acestor reacții raportate au fost ușoare până la moderate. Evaluările subiecților cu privire la durerea la locul administrării pe baza unei scale vizuale analogice au înregistrat o tendință de scădere a frecvenței și a intensității în timp în toate studiile de faza 2 și 3 cu paliperidonă. Injecțiile la nivelul mușchiului deltoid au fost percepute ușor mai dureroase decât injecțiile corespunzătoare la nivelul mușchiului gluteal. Alte reacții la locul injectării au fost în majoritatea cazurilor ușoare ca intensitate și au inclus indurarea (frecvent), pruritul (mai puțin frecvent) și nodulii (rar).

Simptome extrapiramidale (SEP)

SEP includ o analiză coroborată a următorilor termeni: parkinsonism (include hipersecreție salivară, rigiditate musculo-scheletică, parkinsonism, hipersalivație, rigiditate în roată dințată, bradikinezie, hipokinezie, facies de mască, încordare musculară, akinezie, rigiditate nucală, rigiditate musculară, mers parkinsonian, reflex glabellar anormal și tremor parkinsonian de repaus), acatizie (include acatizie, agitație, hiperkinezie și sindromul picioarelor neliniștite), dischinezie (dischinezie, spasme musculare, coreoatetoză, atetoză și mioclonus), distonie (include distonie, hipertonie, torticolis, contracții musculare involuntare, contractură musculară, blefarospasm, mișcări oculogire, paralizie linguală, spasm facial, laringospasm, miotonie, opistotonus, spasm orofaringian, pleurotonus, spasm lingual și trismus) și tremor. Trebuie remarcat faptul că a fost inclus un număr mai mare de simptome care nu sunt neapărat de origine extrapiramidală.

Creșterea ponderală

În studiul cu durată de 13 săptămâni cu o doză de inițiere de 150 mg, procentul subiecților cu creștere ponderală anormală de $\geq 7\%$ a prezentat o corelație cu doza, cu o incidență de 5% în grupul placebo comparativ cu ratele de 6%, 8% și 13 % în grupurile de tratament cu paliperidonă de 25 mg, 100 mg și respectiv de 150 mg.

Într-un studiu clinic deschis cu durată de 33 de săptămâni pentru prevenirea recăderilor pe termen lung, pe perioada de tranziție/întreținere, 12% dintre pacienții tratați cu paliperidonă au îndeplinit acest criteriu (creștere în greutate $\geq 7\%$ față de obiectivul final al fazei dublu-orb); modificarea ponderală medie (deviație standard, DS) față de valoarea de referință a studiului deschis a fost de +0,7 (4,79) kg.

Hiperprolactinemia

În studiile clinice, la pacienții de ambele sexe care au primit paliperidonă s-au observat creșteri medii ale prolactinei serice. Reacțiile adverse care pot sugera creșterea concentrațiilor de prolactină (de exemplu amenoreea, galactoreea, tulburări menstruale, ginecomastia) au fost raportate în general la < 1% din subiecți.

Efecte de clasă

La utilizarea antipsihoticelor pot apărea prelungire a intervalului QT, aritmii ventriculare (fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară), moarte subită inexplicabilă, stop cardiac și torsadă a vârfurilor.

Au fost raportate cazuri de tromboembolism venos, incluzând cazuri de embolie pulmonară și cazuri de tromboză venoasă profundă asociate cu administrarea medicamentelor antipsihotice (cu frecvență necunoscută).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

În general, semnele și simptomele așteptate sunt cele care rezultă în urma unei exagerări a efectelor farmacologice cunoscute ale paliperidonei, de exemplu somnolența și sedarea, tahicardia și hipotensiunea arterială, prelungirea intervalului QT și simptomele extrapiramidale. La un pacient a fost raportat torsada vârfurilor și fibrilația ventriculară în asociere cu administrarea paliperidonei orale în supradoză. În caz de supradozaj acut, trebuie luată în considerare posibilitatea implicării mai multor medicamente.

Măsuri ce trebuie luate în caz de supradoză

Atunci când se evaluează necesitățile privind tratamentul și recuperarea, trebuie luate în considerare caracteristica de eliberare prelungită a medicamentului și timpul de înjumătățire prin eliminare al paliperidonei. Nu există un antidot specific pentru paliperidonă. Trebuie aplicate măsurile generale de susținere. Trebuie stabilită și menținută libertatea căilor respiratorii și asigurată oxigenarea și ventilația adecvate.

Monitorizarea cardiovasculară trebuie să înceapă imediat și trebuie să includă monitorizare electrocardiografică permanentă pentru depistarea posibilelor aritmii. Hipotensiunea arterială și colapsul circulator trebuie tratate cu măsuri adecvate, cum ar fi administrarea intravenoasă de lichide și/sau agenți simpatomimetici. În cazul simptomelor extrapiramidale severe trebuie administrați agenți anticolinergici. Supravegherea atentă și monitorizarea trebuie să continue până când pacientul își revine.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Psiholeptice, alte antipsihotice, codul ATC: N05AX13

Paliperidonă Stada conține un amestec racemic de (+)- și (-)-paliperidonă.

Mecanism de acțiune

Paliperidona este un agent blocant selectiv al efectelor monoaminei, ale cărui proprietăți farmacologice sunt diferite de cele ale neurolepticelor tradiționale. Paliperidona se leagă puternic de receptorii serotoninergici 5-HT₂ și dopaminergici D₂. Paliperidona blochează de asemenea, receptorii adrenergici alfa 1 și, într-o măsură mai mică, receptorii histaminergici H₁ și adrenergici alfa 2. Activitatea farmacologică a enantiomerilor (+) și (-) ai paliperidonei este similară calitativ și cantitativ.

Paliperidona nu se leagă de receptorii colinergici. Deși paliperidona este un puternic antagonist D₂, despre care se crede că ameliorează simptomele pozitive ale schizofreniei, aceasta determină într-o măsură mai mică catalepsie și scăderea funcțiilor motorii comparativ cu neurolepticele tradiționale. Antagonismul serotoninergic central dominant poate scădea tendința paliperidonei de a determina efecte secundare extrapiramidale.

Eficacitate clinică

Tratamentul acut al schizofreniei

Eficacitatea paliperidonei în tratamentul acut al schizofreniei a fost stabilită în patru studii pe termen scurt pentru schizofrenie (unul de 9 săptămâni și trei de 13 săptămâni), controlate cu placebo, dublu-orb, randomizate, cu doză fixă, la pacienți adulți spitalizați, cu recădere în episod acut, care îndeplineau criteriile DSM-IV pentru schizofrenie. În aceste studii, dozele fixe de paliperidonă au fost administrate în zilele 1, 8 și 36 în cazul studiului de 9 săptămâni și suplimentar în ziua 64 în studiile de 13 săptămâni. Nu a fost necesară o suplimentare cu un antipsihotic oral în timpul tratamentului acut al schizofreniei cu paliperidonă. Obiectivul final primar de eficacitate a fost definit ca o scădere a scorurilor totale pe Scala Sindroamelor Pozitive și Negative (PANSS), așa cum sunt prezentate în tabelul de mai jos. PANSS este un inventar validat multi-element compus din cinci factori pentru evaluarea simptomelor pozitive, simptomelor negative, gândirii dezorganizate, ostilității necontrolate/agitației și anxietății/depresiei.

Funcționalitatea a fost evaluată cu ajutorul Scalei de Performanță Personală și Socială (PSP). PSP este o scală clinică nominală validată care măsoară funcționalitatea personală și socială în patru domenii: activitățile sociale utile (muncă și studiu), relațiile personale și sociale, îngrijirea personală și comportamentele disruptive și agresive.

Într-un studiu cu durata de 13 săptămâni (n=636) care compară trei doze fixe de paliperidonă (administrare inițială de 150 mg în mușchiul deltoid urmată de 3 doze în mușchiul gluteal sau deltoid a câte 25 mg/4 săptămâni, 100 mg/4 săptămâni sau de 150 mg/4 săptămâni) cu placebo, toate cele trei doze de paliperidonă au fost superioare placebo-ului în termeni de îmbunătățire a scorului total PANSS. În acest studiu, atât la dozele de 100 mg/4 săptămâni, cât și de 150 mg/4 săptămâni, dar nu și la cele de 25 mg/4 săptămâni, grupurile de tratament au demonstrat o superioritate statistică comparativ cu placebo pentru scorul PANSS. Aceste rezultate susțin eficacitatea pe toată durata tratamentului și îmbunătățirea scorului PANSS, acestea fiind observate încă din ziua 4 cu o diferență semnificativă față de placebo în grupurile la care s-au administrat 25 mg și 150 mg de paliperidonă până la ziua 8.

Rezultatele celorlalte studii au demonstrat rezultate semnificative statistic în favoarea paliperidonă, cu excepția unui studiu la care s-a utilizat doza de 50 mg (vezi tabelul de mai jos).

Scor total pe scala sindroamelor pozitive și negative în schizofrenie (PANSS) - Modificări de la valorile inițiale la momentul final - LOCF pentru studiile R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 și R092670-PSY-3007: Set de analiză al eficacității primare						
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg	
R092670-PSY-3007* Valoare medie la momentul inițial (DS) Valoarea medie a modificării (DS) Valoare P (vs. placebo)	n = 160 86.8 (10.31) -2.9 (19.26) --	n = 155 86.9 (11.99) -8.0 (19.90) 0.034	--	n = 161 86.2 (10.77) -11.6 (17.63) < 0.001	n = 160 88.4 (11.70) -13.2 (18.48) < 0.001	
R092670-PSY-3003 Valoare medie la momentul inițial (DS) Valoarea medie a modificării (DS) Valoare P (vs. placebo)	n = 132 92.4 (12.55) -4.1 (21.01) --	--	n = 93 89.9 (10.78) -7.9 (18.71) 0.193	n = 94 90.1 (11.66) -11.0 (19.06) 0.019	n = 30 92.2 (11.72) -5.5 (19.78) --	
R092670-PSY-3004 Valoare medie la momentul inițial (DS) Valoarea medie a modificării (DS) Valoare P (vs. placebo)	n = 125 90.7 (12.22) -7.0 (20.07) --	n = 129 90.7 (12.25) -13.6 (21.45) 0.015	n = 128 91.2 (12.02) -13.2 (20.14) 0.017	n = 131 90.8 (11.70) -16.1 (20.36) < 0.001	--	
R092670-SCH-201	n = 66 87.8 (13.90)	--	n = 63 88.0 (12.39)	n = 68 85.2 (11.09)	--	

Valoare medie la momentul inițial (DS)	6.2 (18.25)		-5.2 (21.52)	-7.8 (19.40)	
Valoarea medie a modificării (DS)	--		0.001	< 0.0001	
Valoare P (vs. placebo)					

*Pentru studiul R092670-PSY-3007 s-a administrat o doză de inițiere de 150 mg tuturor pacienților din grupurile

de tratament cu paliperidonă în ziua 1, urmată apoi de doza alocată.

Notă: Modificarea negativă a scorului indică ameliorare.

Menținerea controlului simptomelor și întârzierea recăderilor din schizofrenie

Eficacitatea paliperidonei în menținerea controlului simptomatologiei și întârzierea recăderilor din schizofrenie a fost stabilită într-un studiu pe termen lung, dublu-orb, controlat cu placebo, cu doză flexibilă, în care au fost implicați 849 de subiecți adulți care îndeplineau criteriile DSM-IV pentru schizofrenie. Acest studiu a inclus o fază deschisă cu durata de 33 de săptămâni de tratament acut și de stabilizare, o fază randomizată, dublu-orb, controlată cu placebo pentru observarea recăderilor și o perioadă de extensie deschisă cu durata de 52 de săptămâni. În acest studiu, dozele utilizate de paliperidonă au fost de 25, 50, 75 și 100 mg administrate lunar; doza de 75 mg a fost permisă numai în perioada de extensie deschisă de 52 de săptămâni. Subiecții au primit inițial doze flexibile (25-100 mg) de paliperidonă pe durata unei perioade de tranziție de 9 săptămâni, urmată de o perioadă de menținere de 24 de săptămâni, în care subiecții trebuiau să aibă un scor PANSS ≤ 75 . Ajustarea dozelor a fost permisă numai în primele 12 săptămâni ale perioadei de menținere. Un total de 410 pacienți stabiliți au fost randomizați fie în grupul paliperidonei (durată medie de 171 zile [interval de la 1 zi la 407 zile]), fie în grupul placebo (durată medie 105 zile [interval de la 8 zile la 441 zile]) până când au prezentat o revenire a simptomelor schizofreniei pe durata variabilă a fazei dublu-orb. Studiul a fost oprit prematur din motive de eficacitate, deoarece s-a observat un interval semnificativ mai lung până la recădere ($p < 0,0001$, figura 1) la pacienții tratați cu paliperidonă în comparație cu placebo (rată de risc = 4,32; 95% ÎI: 2,4-7,7).

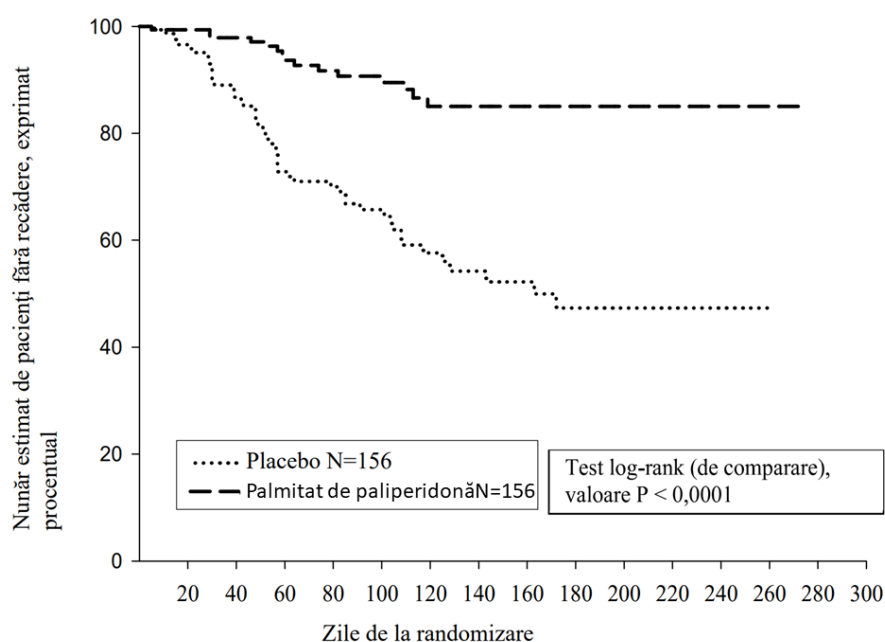


Figura 1: Estimarea Kaplan-Meier a intervalului până la recădere – analiză interimară (set de analiză interimară pentru intenția de tratament)

Copii și adolescenți

Agentia Europeană pentru Medicamente a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu produsul de referință care conține paliperidonă la toate subgrupurile de copii și adolescenți în schizofrenie. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția și distribuția

Palmitatul de paliperidonă este un ester palmitat inactiv al paliperidonei. Ca urmare a solubilității extrem de scăzute în apă, palmitatul de paliperidonă se dizolvă lent după injectarea intramusculară înainte de a fi hidrolizat la paliperidonă și absorbit în circulația sistemică. În urma unei doze unice intramusculare, concentrațiile plasmatice ale paliperidonei cresc treptat pentru a atinge concentrațiile plasmatice maxime la un Tmax în medie de 13 zile. Eliberarea substanței active începe din ziua 1 și durează cel puțin 4 luni.

Ca urmare a injectării intramusculare a dozelor unice (25-150 mg) în mușchiul deltoid, în medie, s-a observat un Cmax cu 28% mai mare comparativ cu injectarea în mușchiul gluteal. Cele două administrări inițiale în mușchiul deltoid, a dozei de 150 mg în ziua 1 și a dozei de 100 mg în ziua 8 ajută la obținerea rapidă a concentrațiilor terapeutice. Profilul de eliberare și regimul de dozare a paliperidonei are drept rezultat concentrații terapeutice susținute. Expunerea totală a paliperidonei ca urmare a administrării de paliperidonă a fost proporțională cu doza într-un interval de dozare cuprins între 25 și 150 mg și mai puțin decât proporțional cu doza pentru Cmax în cazul dozelor de peste 50 mg. Raportul mediu dintre concentrația la starea de echilibru maximă și cea minimă pentru o doză de 100 mg de paliperidonă a fost de 1,8 în urma administrării în mușchiul gluteal și de 2,2 ca urmare a administrării în mușchiul deltoid. Timpul de înjumătățire median aparent al paliperidonei în urma administrării de paliperidonă în intervalul de dozare cuprins între 25 și 150 mg s-a situat între 25 și 49 de zile.

Biodisponibilitatea absolută a palmitatului de paliperidonă în urma administrării de paliperidonă este de 100 %.

În urma administrării de palmitat de paliperidonă, enantiomerii (+) și (-) ai paliperidonei suferă o interconversie, atingând un raport ASC de la (+) la (-) de aproximativ 1,6-1,8.

Legarea paliperidonei racemice de proteinele plasmatice este de 74%.

Metabolizarea și eliminarea

La o săptămână de la administrarea unei doze unice orale de 1 mg de paliperidonă marcată cu C14 cu eliberare imediată, 59% din doză a fost excretată nemodificată în urină, indicând faptul că paliperidona nu este metabolizată în proporție mare în ficat. Aproximativ 80% din cantitatea marcată radioactiv administrată a fost regăsită în urină și 11% în fecale. Patru căi metabolice au fost identificate *in vivo*, niciuna dintre ele nefiind mai mare de 6,5% din doză: dealchilarea, hidroxilarea, dehidrogenarea și scindarea benzisoxazolului. Deși studiile *in vitro* au sugerat un rol pentru CYP2D6 și CYP3A4 în metabolismul paliperidonei, nu există dovezi *in vivo* că aceste izoenzime joacă un rol semnificativ în metabolismul paliperidonei. Analizele de farmacocinetică populațională nu indică diferențe sesizabile în ceea ce privește clearance-ul aparent al paliperidonei după administrarea orală de paliperidonă între metabolizatorii rapizi și cei lenți ai substraturilor de CYP2D6. Studiile *in vitro* pe microzomii hepatici umani au demonstrat că paliperidona nu inhibă substanțial metabolizarea medicamentelor metabolizate de izoenzimele citocrom P450, incluzând CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 și CYP3A5.

Studiile *in vitro* au demonstrat că paliperidona este un substrat P-gp și un inhibitor slab al P-gp la concentrații mari. Nu sunt disponibile date *in vivo*, iar relevanța clinică nu este cunoscută.

Palmitatul de paliperidonă injectabil cu acțiune pe termen lung versus paliperidona orală cu eliberare prelungită

Paliperidonă Stada este conceput pentru a furniza paliperidona pe o perioadă de o lună, în timp ce paliperidona orală cu eliberare prelungită se administrează zilnic. Regimul de inițiere pentru paliperidonă (150 mg/100 mg în mușchiul deltoid în ziua 1/ziua 8) a fost conceput pentru obținerea rapidă a concentrațiilor de paliperidonă la starea de echilibru, la inițierea tratamentului fără administrare orală suplimentară.

În general, concentrațiile plasmatice globale de inițiere cu paliperidonă se încadrează în intervalul de expunere observat cu paliperidona orală de 6-12 mg cu eliberare prelungită. Utilizarea regimului de inițiere cu paliperidonă a permis pacienților să rămână în această fereastră de expunere a paliperidonei orale cu eliberare prelungită de 6-12 mg, chiar și în zilele dinaintea dozei (ziua 8 și ziua 36). Din cauza diferenței între profilurile farmacocinetice medii dintre cele două medicamente, se recomandă precauție atunci când se efectuează o comparație directă a proprietăților lor farmacocinetice.

Insuficiența hepatică

Paliperidona nu este metabolizată în proporție mare în ficat. Deși paliperidona nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Într-un studiu cu paliperidonă orală efectuat la subiecți cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B), concentrațiile plasmatice ale paliperidonei libere au fost similare cu cele ale subiecților sănătoși. Paliperidona nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiența renală

A fost studiată administrarea unei doze unice orale de 3 mg de paliperidonă comprimate cu eliberare prelungită, la pacienții cu grade diferite ale funcției renale. Eliminarea paliperidonei a scăzut odată cu scăderea clearance-ului estimat al creatininei. Clearance-ul total al paliperidonei a fost redus la pacienții cu insuficiență renală în medie cu 32% în cazul insuficienței renale ușoare (ClCr = 50 până la < 80 ml/min), cu 64% în cazul celei moderate (ClCr = 30 până la < 50 ml/min) și cu 71% în cazul insuficienței renale severe (ClCr = 10 până la < 30 ml/min), corespunzător unei creșteri medii a expunerii (ASC_{inf}) de 1,5, 2,6 și respectiv de 4,8 ori, comparativ cu subiecții sănătoși. Se recomandă scăderea dozei de paliperidonă pe baza unui număr limitat de observații la pacienții cu insuficiență renală ușoară și simulări farmacocinetice (vezi pct. 4.2).

Vârstnici

Analiza farmacocineticii populaționale nu a relevat diferențe farmacocinetice corelate cu vârsta.

Indicele de masă corporală (IMC)/greutatea corporală

Studiile farmacocinetice cu palmitatul de paliperidonă au demonstrat concentrații plasmatice ușor mai scăzute (10-20%) ale paliperidonei la pacienții supraponderali sau obezi comparativ cu pacienții cu greutate normală (vezi pct. 4.2).

Rasa

Analiza farmacocinetică populațională de date din studiile cu paliperidonă orală nu a demonstrat diferențe legate de rasă în farmacocinetica paliperidonei în urma administrării paliperidonei.

Sexul

Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic între bărbați și femei.

Statutul de fumător

Pe baza studiilor *in vitro* cu ajutorul enzimelor hepatice umane, paliperidona nu este un substrat pentru CYP1A2; prin urmare, fumatul nu ar trebui să aibă vreun efect asupra farmacocineticii paliperidonei. Efectul fumatului asupra farmacocineticii paliperidonei nu a fost studiat pentru paliperidonă. O analiză farmacocinetică populațională cu paliperidonă orală, comprimate cu eliberare prelungită a demonstrat o expunere ușor mai scăzută la paliperidonă a fumătorilor comparativ cu nefumătorii. Este puțin

probabil ca diferența să aibă relevanță clinică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate cu doze repetate de palmitat de paliperidonă injectabilă intramuscular (forma farmaceutică cu administrare la 1 lună) și pentru paliperidonă administrată oral la șobolan și câine a demonstrat în principal efecte farmacologice cum ar fi sedarea și efectele mediate de prolactină la nivelul glandelor mamare și a organelor genitale. La animalele tratate cu palmitat de paliperidonă s-a observat o reacție inflamatorie la locul injectției intramusculare. Ocazional s-a observat formarea abceselor.

În studiile asupra funcției de reproducere la șobolan, efectuate cu risperidonă orală, care este transformată în mare parte în paliperidonă la șobolani și oameni, s-au observat efecte adverse asociate cu greutatea la naștere și supraviețuirea descendenților. Nu s-au observat embriotoxicitate sau malformații în urma administrării intramusculare a palmitatului de paliperidonă la șobolani gestanți până la doza maximă (160 mg/kg/zi), echivalentă cu de 4,1 ori concentrației de expunere la oameni a dozei maxime recomandate de 150 mg. Atunci când sunt administrați animalelor gestante, alți antagoniști ai dopaminei, au cauzat efecte negative asupra dezvoltării capacităților de învățare și motorii ale descendenților.

Palmitatul de paliperidonă și paliperidona nu au produs efecte genotoxice. În studiile de carcinogenitate cu risperidona administrată oral la șobolani și șoareci s-au observat creșteri ale incidenței adenoamelor glandei pituitare (la șoareci), a adenoamelor pancreasului endocrin (la șobolani) și a adenoamelor glandelor mamare (la ambele specii). A fost evaluat la șobolani potențialul carcinogen al palmitatului de paliperidonă injectabil intramuscular. S-a constatat o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a incidenței adenocarcinoamelor glandelor mamare la șobolani femele la 10, 30 și 60 mg/kg/lună. Șobolani masculi au prezentat o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a incidenței adenoamelor și carcinoamelor glandelor mamare la 30 și 60 mg/kg/lună, ceea ce reprezintă de 1,2 și de 2,2 ori nivelul de expunere la doza maximă recomandă de 150 mg pentru oameni. Aceste tumori pot fi asociate antagonismului dopaminergic D2 prelungit și hiperprolactinemiei. Relevanța acestor constatări de tumori la rozătoare în ceea ce privește riscul de apariție la oameni este necunoscut.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polisorbat 20 (E 432)

Macrogol

Acid citric monohidrat (E 330)

Hidrogenofosfat de sodiu anhidru (E 339)

Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat

Hidroxid de sodiu (E 542) (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută (copolimer olefinic ciclic) prevăzută cu piston cu capete din cauciuc bromobutilic, cu capac în vârful seringii, cu două ace pentru injectare (22G x 1 ½ inci, 38 mm x 0,7 mm, respectiv 23G x 1 inci, 25 mm x 0.6 mm).

Mărimi de ambalaj:

Ambalajul conține 1 seringă preumplută și 2 ace

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA M&D SRL

Strada Sfântul Elefterie, nr. 18, Parte A, Etaj 1

Sector 5, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15499/2024/01

15500/2024/01

15501/2024/01

15502/2024/01

15503/2024/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2024