

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

25 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă echivalent cu paliperidonă 25 mg.

50 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă echivalent cu paliperidonă 50 mg.

75 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă echivalent cu paliperidonă 75 mg.

100 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă echivalent cu paliperidonă 100 mg.

150 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă echivalent cu paliperidonă 150 mg.

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 albicioasă. Suspensia are un pH neutru (aproximativ 7,0).

Osmolalitate 220-320 mOsm/Kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Palmeux este indicat pentru tratamentul de întreținere al schizofreniei la pacienți adulți stabiliți cu paliperidonă sau risperidonă.

La anumiți pacienți adulți cu schizofrenie și cu răspuns anterior la paliperidonă sau risperidonă pe cale orală, Palmeux poate fi utilizat fără o stabilizare prealabilă cu tratament oral, dacă simptomele psihotice sunt ușoare până la moderate și este necesar un tratament injectabil cu durată lungă de acțiune.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Inițierea recomandată a tratamentului cu Palmeux se face cu o doză de 150 mg în ziua 1 de tratament și 100 mg o săptămână mai târziu (ziua 8), ambele administrate în mușchiul deltoid pentru a atinge rapid concentrațiile terapeutice (vezi pct. 5.2). A treia doză trebuie administrată la o lună după cea de-a doua doză de inițiere. Doza de întreținere lunară recomandată este de 75 mg; unii pacienți pot beneficia de doze mai mici sau mai mari în intervalul recomandat de 25 până la 150 mg, în funcție de tolerabilitatea și/sau eficacitatea individuală a pacientului. Pacienții care sunt supraponderali sau obezi pot necesita doze în intervalul superior (vezi pct. 5.2). După cea de-a doua doză de inițiere, se pot administra doze lunare de întreținere în mușchiul deltoid sau fesier.

Ajustarea dozei de întreținere poate fi făcută lunar. Atunci când se fac ajustări ale dozelor, trebuie luate în considerare caracteristicile de eliberare prelungită ale Palmeux (vezi pct. 5.2), deoarece efectul complet al dozelor de întreținere poate să nu fie evident timp de câteva luni.

Trecerea de la paliperidonă cu eliberare prelungită pe cale orală sau risperidonă pe cale orală la Palmeux
Palmeux trebuie inițiat așa cum este descris la începutul pct. 4.2 de mai sus. În timpul tratamentului lunar de întreținere cu Palmeux, pacienții stabiliți anterior cu diferite doze de paliperidonă comprimate cu eliberare prelungită pot atinge o expunere similară la starea de echilibru a paliperidonei prin injectare. Dozele de întreținere de Palmeux necesare pentru a atinge o expunere similară la starea de echilibru sunt prezentate după cum urmează:

Dozele de paliperidonă comprimate cu eliberare prelungită și de Palmeux necesare pentru a obține o expunere similară la paliperidonă la starea de echilibru în timpul tratamentului de întreținere	
Doza anterioară de paliperidonă comprimate cu eliberare prelungită	Palmeux 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 pe cale orală sau risperidona pe cale orală administrate anterior pot fi întrerupte în momentul inițierii tratamentului cu Palmeux. Unii pacienți pot beneficia de o întrerupere treptată. Unii pacienți care trec de la doze orale mai mari de paliperidonă (de exemplu, 9-12 mg pe zi) la injecții cu Palmeux în mușchiul fesier pot avea o expunere plasmatică mai mică în primele 6 luni de la schimbare. Prin urmare, ca alternativă, ar putea fi luată în considerare administrarea de injecții în mușchiul deltoid pentru primele 6 luni.

Trecerea de la risperidonă injectabilă cu durată lungă de acțiune la Palmeux

La trecerea pacienților de la risperidonă injectabilă cu durată lungă de acțiune, inițiați tratamentul cu Palmeux în locul următoarei injecții programate. Palmeux trebuie continuat apoi la intervale lunare. Nu este necesară schema de inițiere a administrării de o săptămână care include injecții intramusculare (ziua 1 și, respectiv, ziua 8), așa cum este descrisă la pct. 4.2 de mai sus. Pacienții stabiliți anterior cu diferite doze de risperidonă injectabilă cu durată lungă de acțiune pot atinge o expunere similară la starea de echilibru a

paliperidonei în timpul tratamentului de întreținere cu doze lunare de Palmeux , în conformitate cu următoarele:

Dozele de risperidonă injectabilă cu durată lungă de acțiune și de Palmeux necesare pentru a obține o expunere similară la paliperidonă la starea de echilibru	
Doza anterioară de risperidonă injectabilă cu durată lungă de acțiune	Palmeux injectabil
25 mg la fiecare 2 săptămâni	50 mg lunar
37,5 mg la fiecare 2 săptămâni	75 mg lunar
50 mg la fiecare 2 săptămâni	100 mg lunar

Întreruperea administrării medicamentelor antipsihotice trebuie să se facă în conformitate cu informațiile de prescriere corespunzătoare. În cazul în care se întrerupe Palmeux, trebuie să se țină cont de caracteristicile sale de eliberare prelungită. Necesitatea continuării medicamentului existent pentru simptomele extrapiramidale (SEP) trebuie reevaluată periodic.

Doze omise

Evitarea dozelor omise

Se recomandă ca a doua doză de inițiere de Palmeux să fie administrată la o săptămână după prima doză. Pentru a evita omiterea unei doze, pacienților li se poate administra a doua doză cu 4 zile înainte sau după momentul stabilit de o săptămână (ziua 8). În mod similar, se recomandă ca a treia injecție și următoarele injecții după schema de inițiere să fie administrate lunar. Pentru a evita omiterea unei doze lunare, pacienților li se poate administra injecția cu până la 7 zile înainte sau după momentul stabilit lunar. În cazul în care data țintă pentru a doua injecție de Palmeux (ziua 8 ± 4 zile) este omisă, reinițierea recomandată depinde de perioada de timp care a trecut de la prima injecție a pacientului.

Omiterea celei de-a doua doze de inițiere (<4 săptămâni de la prima injecție)

Dacă au trecut mai puțin de 4 săptămâni de la prima injecție, atunci pacientului trebuie să i se administreze a doua injecție de 100 mg în mușchiul deltoid cât mai curând posibil. O a treia injecție de Palmeux de 75 mg în mușchii deltoizi sau fesieri trebuie administrată la 5 săptămâni după prima injecție (indiferent de momentul celei de-a doua injecții). Ulterior, trebuie urmat ciclul lunar normal de injecții în mușchiul deltoid sau fesier de 25 mg până la 150 mg, în funcție de tolerabilitatea individuală a pacientului și/sau eficacitate.

Omiterea celei de-a doua doze de inițiere (4-7 săptămâni de la prima injecție)

Dacă au trecut 4-7 săptămâni de la prima injecție de Palmeux, reluați administrarea dozelor cu două injecții de 100 mg în modul următor:

1. o injecție în mușchiul deltoid cât mai curând posibil
2. o altă injecție în mușchiul deltoid o săptămână mai târziu
3. reluarea ciclului lunar normal de injecții în mușchiul deltoid sau fesier de 25 mg până la 150 mg, în funcție de tolerabilitatea individuală a pacientului și/sau eficacitate.

Omiterea celei de-a doua doze de inițiere (>7 săptămâni de la prima injecție)

Dacă au trecut mai mult de 7 săptămâni de la prima injecție de Palmeux , inițiați administrarea dozelor așa cum este descris mai sus pentru inițierea inițială recomandată pentru Palmeux.

Omiterea dozei de întreținere lunare (între 1 lună și 6 săptămâni)

După inițiere, ciclul de injectare recomandat pentru Palmeux este lunar. Dacă au trecut mai puțin de 6 săptămâni de la ultima injecție, atunci doza stabilizată anterior trebuie administrată cât mai curând posibil, urmată de injecții la intervale lunare.

Omiterea dozei de întreținere lunare (între >6 săptămâni și 6 luni)

Dacă au trecut mai mult de 6 săptămâni de la ultima injecție de Palmeux , recomandarea este următoarea:

Pentru pacienții stabilizați cu doze de 25 până la 100 mg

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

Pentru pacienții stabilizați cu 150 mg

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

Omiterea dozei de întreținere lunare (>6 luni)

Dacă au trecut mai mult de 6 luni de la ultima injecție de Palmeux, inițiați administrarea dozelor așa cum este descris mai sus pentru inițierea inițială recomandată pentru Palmeux.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Eficacitatea și siguranța la vârstnici cu vârsta >65 ani nu au fost stabilite.

În general, doza recomandată de Palmeux pentru pacienții vârstnici cu funcție renală normală este aceeași ca și pentru pacienții adulți mai tineri cu funcție renală normală. Cu toate acestea, deoarece pacienții vârstnici pot avea funcția renală diminuată, poate fi necesară ajustarea dozei (vezi pct. *Insuficiență renală* de mai jos pentru recomandări privind administrarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală).

Insuficiență renală

Palmeux nu a fost studiat sistematic la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei ≥ 50 până la <80 ml/min), inițierea recomandată a tratamentului cu Palmeux este cu o doză de 100 mg în ziua 1 de tratament și 75 mg o săptămână mai târziu, ambele administrate în mușchiul deltoid. Doza de întreținere lunară recomandată este de 50 mg, cu un interval de la 25 la 100 mg, în funcție de tolerabilitatea pacientului și/sau eficacitate. Palmeux nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei <50 ml/min) (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Pe baza experienței cu paliperidona orală, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Deoarece paliperidona nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, se recomandă prudență la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Palmeux la copii și adolescenți cu vârsta <18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Palmeux este destinat exclusiv administrării intramusculare. Nu trebuie administrat pe nicio altă cale.

Trebuie injectat lent, în profunzime, în mușchiul deltoid sau fesier. Fiecare injecție trebuie să fie administrată de către un profesionist din domeniul sănătății. Administrarea trebuie să se facă într-o singură injecție. Doza nu trebuie administrată în injecții divizate.

Dozele de inițiere din ziua 1 și ziua 8 trebuie administrate fiecare în mușchiul deltoid pentru a se atinge rapid concentrațiile terapeutice (vezi pct. 5.2). După cea de-a doua doză de inițiere, se pot administra doze lunare de întreținere în mușchiul deltoid sau fesier. Trebuie luată în considerare o trecere de la mușchiul fesier la deltoid (și invers) în cazul apariției durerii la locul de injectare, dacă disconfortul de la locul de injectare nu

este bine tolerat (vezi pct. 4.8). De asemenea, se recomandă alternarea între partea stângă și partea dreaptă (vezi mai jos).

Pentru instrucțiuni de utilizare și manipulare a Palmeux, vezi prospectul (informații destinate profesioniștilor din domeniul sănătății sau al asistenței medicale).

Administrarea în mușchiul deltoid

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

Administrarea în mușchiul fesier

Dimensiunea recomandată a acului pentru administrarea de întreținere a Palmeux în mușchiul fesier este acul de 1½ inch, calibru 22 (38,1 mm x 0,72 mm). Administrarea trebuie făcută în cadranul superior-extern al zonei fesiere. Injecțiile în mușchiul fesier trebuie alternate între cei doi mușchi fesieri.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este indicat persoanelor cu vârsta sub 18 ani.

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 care se află într-o stare de agitație acută sau psihotică severă

Palmeux nu trebuie utilizat pentru a gestiona stările de agitație acută sau stările psihotice severe atunci când este necesar controlul imediat al simptomelor.

Intervalul QT

Paliperidona trebuie prescrisă cu prudență la pacienții cu boli cardiovasculare cunoscute sau cu antecedente familiale de prelungire a intervalului QT, precum și în cazul utilizării concomitente cu alte medicamente despre care se crede că prelungesc intervalul QT.

Sindrom neuroleptic malign

S-a raportat apariția sindromului neuroleptic malign (SNM), caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate autonomă, alterarea stării de conștiență și niveluri serice crescute ale creatin-fosfokinazei, în asociere cu paliperidona. Semnele clinice adiționale pot include mioglobinurie (rabdmioliză) și insuficiență renală acută. Dacă un pacient dezvoltă semne sau simptome care indică SNM, administrarea de paliperidonă trebuie încetată.

Dischinezie tardivă/simptome extrapiramidale

Medicamentele cu proprietăți antagoniste ale receptorilor dopaminei au fost asociate cu inducerea dischineziei tardive caracterizată prin mișcări ritmice, involuntare, predominant ale limbii și/sau ale feței.

Dacă apar semne și simptome de dischinezie tardivă, trebuie luată în considerare încetarea tratamentului cu toate antipsihoticele, inclusiv cu paliperidonă.

Se recomandă prudență la pacienții cărora li se administrează concomitent atât psihostimulante (de exemplu, metilfenidat), cât și paliperidonă, deoarece ar putea apărea simptome extrapiramidale la ajustarea unuia sau a ambelor medicamente. Se recomandă încetarea treptată a tratamentului cu stimulente (vezi pct. 4.5).

Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză

Au fost raportate evenimente de leucopenie, neutropenie și agranulocitoză în asociere cu Palmeux.

Agranulocitoza a fost raportată foarte rar ($< 1/10\,000$ pacienți) în timpul supravegherii după punerea pe piață. Pacienții cu antecedente de un număr scăzut de globule albe semnificativ din punct de vedere clinic sau de leucopenie/neutropenie indusă de medicament trebuie monitorizați în primele luni de tratament și trebuie luată în considerare încetarea tratamentului cu Palmeux la primul semn de scădere semnificativă din punct de vedere clinic a numărului de globule albe în absența altor factori cauzatori. Pacienții cu neutropenie

semnificativă din punct de vedere clinic trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista febra sau alte simptome sau semne de infecție și trebuie tratați în cel mai scurt timp dacă apar astfel de simptome sau semne. Pacienții cu neutropenie severă (număr absolut de neutrofile $<1 \times 10^9/l$) trebuie să înceteze administrarea de Palmeux și să își monitorizeze nivelul leucocitelor până la recuperare.

Reacții de hipersensibilitate

Reacțiile anafilactice la pacienții care au tolerat anterior risperidona orală sau paliperidona orală au fost raportate rar în timpul experienței după punerea pe piață (vezi pct. 4.1 și 4.8).

Dacă apar reacții de hipersensibilitate, încetați administrarea de Palmeux ; inițiați măsuri generale de susținere, după cum sunt indicate din punct de vedere clinic, și monitorizați pacientul până la dispariția semnelor și simptomelor (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Hiperglicemie și diabet zaharat

Hiperglicemia, diabetul zaharat și exacerbarea diabetului preexistent, inclusiv comă diabetică și cetoacidoză, au fost raportate în timpul tratamentului cu paliperidonă. Se recomandă o monitorizare clinică adecvată, în conformitate cu ghidurile antipsihotice utilizate. Pacienții tratați cu Palmeux trebuie monitorizați pentru simptome de hiperglicemie (cum sunt polidipsie, polachiurie, polifagie și slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat trebuie monitorizați în mod regulat pentru înrăutățirea controlului glicemiei.

Creștere în greutate

A fost raportată o creștere semnificativă în greutate la utilizarea de Palmeux. Greutatea trebuie monitorizată în mod regulat.

Utilizarea la pacienții cu tumori dependente de prolactină

Studiile pe culturi tisulare sugerează că creșterea celulară în tumorile mamare umane poate fi stimulată de prolactină. Deși până în prezent nu a fost demonstrată nicio asociere clară cu administrarea de antipsihotice în studiile clinice și epidemiologice, se recomandă prudență la pacienții cu antecedente medicale relevante. Paliperidona trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu o tumoră preexistentă care poate fi dependentă de prolactină.

Hipotensiune arterială ortostatică

Paliperidona poate induce hipotensiune arterială ortostatică la unii pacienți pe baza activității sale alfa-blocante.

Pe baza datelor cumulate din cele trei studii controlate cu placebo, cu durata de 6 săptămâni, cu doze fixe, cu paliperidonă orală comprimate cu eliberare prelungită (3, 6, 9 și 12 mg), hipotensiunea arterială ortostatică a fost raportată de 2,5% dintre subiecții tratați cu paliperidonă orală, comparativ cu 0,8% dintre subiecții tratați cu placebo. Palmeux trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu boli cardiovasculare cunoscute (de exemplu, insuficiență cardiacă, infarct miocardic sau ischemie, anomalii de conducere electrică), boli cerebrovasculare sau afecțiuni care predispun pacientul la hipotensiune arterială (de exemplu, deshidratare și hipovolemie).

Convulsii

Palmeux trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu antecedente de crize epileptice sau alte afecțiuni care pot să scadă pragul convulsivant.

Insuficiență renală

Concentrațiile plasmatice ale paliperidonei sunt crescute la pacienții cu insuficiență renală și, prin urmare, se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Palmeux nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei $<50 \text{ ml/min}$) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh). Se recomandă prudență în cazul în care paliperidona este utilizată la acești pacienți.

Pacienți vârstnici cu demență

Palmeux nu a fost studiat la pacienții vârstnici cu demență. Palmeux trebuie utilizat cu prudență la pacienții vârstnici cu demență care au factori de risc pentru accident vascular cerebral.

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

Mortalitate generală

Într-o metaanaliză a 17 studii clinice controlate, pacienții vârstnici cu demență tratați cu alte antipsihotice atipice, inclusiv risperidonă, aripiprazol, olanzapină și quetiapină, au prezentat un risc crescut de mortalitate,

comparativ cu placebo. În rândul celor tratați cu risperidonă, mortalitatea a fost de 4%, comparativ cu 3,1% pentru placebo.

Reacții adverse cerebrovasculare

În cadrul studiilor clinice randomizate controlate cu placebo, efectuate la pacienți cu demență a fost observat un risc crescut de aproximativ 3 ori de apariție a reacțiilor adverse cerebrovasculare în cazul unor antipsihotice atipice, între care risperidona, aripiprazolul și olanzapina. Mecanismul acestui risc crescut nu este cunoscut.

Boala Parkinson și demența cu corpi Lewy

Medicii trebuie să evalueze riscurile în raport cu beneficiile atunci când prescriu Palmeux la pacienții cu boala Parkinson sau demență cu corpi Lewy (DCL), deoarece ambele categorii pot prezenta un risc crescut de sindrom neuroleptic malign, precum și o sensibilitate crescută la antipsihotice. Manifestarea acestei sensibilități crescute poate include confuzie, obtuzitate, instabilitate posturală cu căderi frecvente, în plus față de simptomele extrapiramidale.

Priapism

S-a raportat că medicamentele antipsihotice (inclusiv risperidona) cu efecte de blocare alfa-adrenergică induc priapism. În timpul supravegherii după punerea pe piață, a fost raportat priapism și în asociere cu paliperidona 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 în decurs de 4 ore.

Reglarea temperaturii corporale

Perturbarea capacității organismului de a reduce temperatura corporală centrală a fost atribuită medicamentelor antipsihotice. Se recomandă prudență adecvată în prescrierea de Palmeux la pacienți care urmează să fie supuși unor condiții ce pot contribui la creșterea temperaturii corporale centrale, precum exerciții fizice intense, expunerea la temperaturi înalte extreme, administrarea concomitentă de medicamente cu acțiune anticolinergică sau deshidratare.

Trombembolie venoasă

Au fost raportate cazuri de tromboembolie venoasă (TEV) în asociere cu administrarea de medicamente antipsihotice. Întrucât pacienții tratați cu antipsihotice prezintă adesea factori de risc dobândiți pentru TEV, trebuie identificați toți factorii de risc posibili pentru TEV înainte și în timpul tratamentului cu Palmeux și trebuie luate măsuri de prevenție.

Efect antiemetic

Un efect antiemetic a fost observat în studiile preclinice cu paliperidonă. Acest efect, dacă apare la om, poate masca semnele și simptomele supradozajului cu anumite medicamente sau ale unor afecțiuni precum obstrucția intestinală, sindromul Reye și tumorile cerebrale.

Administrare

Trebuie să se acorde atenție pentru a se evita injectarea accidentală a Palmeux într-un vas de sânge.

Sindrom intraoperator al irisului flasc

Sindromul intraoperator al irisului flasc (SIIF) a fost observat în timpul operației de cataractă la pacienții tratați cu medicamente cu efect antagonist alfa 1a-adrenergic, cum este Palmeux (vezi pct. 4.8).

SIIF poate crește riscul de complicații oculare în timpul operației și după operație. Administrarea curentă sau anterioară a medicamentelor cu efect antagonist alfa 1a-adrenergic trebuie să fie adusă la cunoștința chirurgului oftalmolog înainte de operație. Beneficiul potențial al opririi tratamentului cu alfa 1-blocant înainte de operația de cataractă nu a fost stabilit și trebuie să fie evaluat în raport cu riscul de oprire a tratamentului antipsihotic.

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Se recomandă prudență la prescrierea Palmeux împreună cu medicamente cunoscute pentru prelungirea intervalului QT, de exemplu antiaritmicele din clasa IA (de exemplu, chinidină, disopiramidă) și antiaritmicele din clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol), unele antihistaminice, unele antipsihotice și unele antimalarice (de exemplu, meflochină). Această listă este orientativă și nu este exhaustivă.

Potențialul ca Palmeux să afecteze alte medicamente

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

Având în vedere efectele primare asupra sistemului nervos central (SNC) ale paliperidonei (vezi pct. 4.8), Palmeux trebuie utilizat cu prudență în asociere cu alte medicamente cu acțiune centrală, de exemplu, anxiolitice, majoritatea antipsihoticelor, hipnotice, opiacee etc. sau alcool.

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

Din cauza potențialului său de inducere a hipotensiunii arteriale ortostatice (vezi pct. 4.4), se poate observa un efect aditiv atunci când Palmeux este administrat împreună cu alți agenți terapeutici care au acest potențial, de exemplu, alte antipsihotice, traciclice.

Se recomandă prudență în cazul în care paliperidona este asociată cu alte medicamente cunoscute pentru scăderea pragului convulsivant (de exemplu, fenotiazine sau butirofenone, traciclice sau ISRS, tramadol, meflochină etc.).

Administrarea concomitentă a paliperidonei comprimate orale cu eliberare prelungită la starea de echilibru (12 mg o dată pe zi) cu divalproex sodic comprimate cu eliberare prelungită (500 mg până la 2 000 mg o dată pe zi) nu a afectat farmacocinetica valproatului la starea de echilibru.

Nu a fost efectuat niciun studiu de interacțiune între Palmeux și litium, cu toate acestea, nu este probabil să apară o interacțiune farmacocinetică.

Potențialul altor medicamente de a influența Palmeux

Studiile *in vitro* indică faptul că CYP2D6 și CYP3A4 pot fi minim implicate în metabolismul paliperidonei, dar nu există indicii *in vitro* sau *in vivo* că aceste izoenzime joacă un rol semnificativ în metabolismul paliperidonei. Administrarea concomitentă a paliperidonei pe cale orală cu paroxetină, un inhibitor puternic al CYP2D6, nu a arătat niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii paliperidonei.

Administrarea concomitentă de paliperidonă orală cu eliberare prelungită o dată pe zi cu carbamazepină 200 mg de două ori pe zi a determinat o scădere de aproximativ 37% a valorilor C_{max} și ASC medii ale paliperidonei la starea de echilibru. Această scădere este cauzată, într-o măsură semnificativă, de o creștere cu 35% a clearance-ului renal al paliperidonei, probabil ca urmare a inducerii gp-P renale de către carbamazepină. O scădere minoră a cantității de substanță activă excretată neschimbată în urină sugerează că a existat un efect redus asupra metabolismului CYP sau a biodisponibilității paliperidonei în timpul administrării concomitente de carbamazepină. Scăderi mai mari ale concentrațiilor plasmatice ale paliperidonei ar putea apărea la doze mai mari de carbamazepină. La inițierea tratamentului cu carbamazepină, doza de Palmeux trebuie reevaluată și crescută dacă este necesar. Invers, la întreruperea tratamentului cu carbamazepină, doza de Palmeux trebuie reevaluată și redusă dacă este necesar.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de un comprimat oral de paliperidonă 12 mg cu eliberare prelungită cu comprimate de divalproex sodic cu eliberare prelungită (două comprimate de 500 mg o dată pe zi) a determinat o creștere de aproximativ 50% a valorilor C_{max} și ASC ale paliperidonei, probabil ca urmare a absorbției orale crescute. Deoarece nu a fost observat niciun efect asupra clearance-ului sistemic, nu ar fi de așteptat o interacțiune semnificativă din punct de vedere clinic între divalproex sodic comprimate cu eliberare prelungită și Palmeux injectabil intramuscular. Această interacțiune nu a fost studiată cu Palmeux.

Utilizarea concomitentă a Palmeux cu risperidonă sau cu paliperidonă orală

Deoarece paliperidona este principalul metabolit activ al risperidonei, trebuie să se manifeste prudență atunci când Palmeux este administrat concomitent cu risperidonă sau cu paliperidonă pe cale orală pentru perioade îndelungate de timp. Datele de siguranță care presupun utilizarea concomitentă a Palmeux cu alte antipsihotice sunt limitate.

Utilizarea concomitentă a Palmeux cu psihostimulante

Utilizarea în asociere a psihostimulantelor (de exemplu, metilfenidat) cu paliperidonă poate duce la apariția simptomelor extrapiramidale la modificarea unuia sau a ambelor tratamente (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 pe cale orală nu au fost teratogene în studiile pe animale, dar au fost observate alte tipuri de toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nou-născuții expuși la paliperidonă în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină prezintă risc de apariție a reacțiilor adverse după naștere, incluzând simptome extrapiramidale și/sau de abstenență, a căror severitate și durată poate varia. Au fost raportate agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, deprimare respiratorie sau tulburări de alimentare. Prin urmare, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție. Palmeux nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar.

Alăptarea

Paliperidona se excretă în laptele matern într-o asemenea măsură încât sunt probabile efecte asupra sugarului alăptat dacă se administrează doze terapeutice la femeile care alăptează. Palmeux nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu au fost observate 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 minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a utiliza utilaje, datorită efectelor potențiale asupra sistemului nervos și asupra vederii, cum sunt sedare, somnolență, sincopă, vedere încețoșată (vezi pct. 4.8). Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când nu se cunoaște susceptibilitatea lor individuală la Palmeux.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse la medicament (RAM) raportate cel mai frecvent în studiile clinice au fost insomnie, cefalee, anxietate, infecție a tractului respirator superior, reacție la locul de injectare, parkinsonism, creștere în greutate, acatizie, agitație, sedare/somnolență, greață, constipație, amețeli, dureri musculo-scheletice, tahicardie, tremor, dureri abdominale, vărsături, diaree, oboseală și distonie. Dintre acestea, acatizia și sedarea/somnolența au părut a fi legate de doză.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

În continuare sunt prezentate toate reacțiile adverse care au fost raportate în asociere cu paliperidona, pe categorii de frecvență, estimate din studiile clinice cu palmitat de paliperidonă. Se aplică termenii și frecvențele următoare: *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* ($< 1/10\ 000$), *cu frecvență necunoscută* (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă la medicament				
	Frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută ^a
Infecții și infestări		infecție a tractului respirator superior, infecție a tractului urinar, gripă	pneumonie, bronșită, infecție a tractului respirator, sinuzită, cistită, infecție a urechii, amigdalită, onicomicoză, celulită	infecție oculară, acarodermatită, abces subcutanat	
Tulburări hematologice și limfatice			leucopenie, trombocitopenie, anemie	neutropenie, valori crescute ale eozinofilelor	agranulocitoză

Tulburări ale sistemului imunitar			hipersensibilitate		reație anafilactică
Tulburări endocrine		hiperprolactinemie ^b		secreție necorespunzătoare de hormon antidiuretic, prezența glucozei în urină	
Tulburări metabolice și de nutriție		hiperglicemie, creștere în greutate, scădere în greutate, apetit alimentar scăzut	diabet zaharat ^d , hiperinsulinemie, apetit alimentar crescut, anorexie, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie	cetoacidoză diabetică, hipoglicemie, polidipsie	intoxicație cu apă
Tulburări psihice	insomnie ^e	agitație, depresie, anxietate	tulburări de somn, manie, libido scăzut, nervozitate, coșmaruri	catatonie, stare confuzională, somnambulism, aplatizare afectivă, anorgasmie	tulburare de alimentație legată de somn
Tulburări ale sistemului nervos		parkinsonism ^c , acatizie ^c , sedare/somnolență, distonie ^c , amețeli, dischinezie ^c , tremor, cefalee	dischinezie tardivă, sincopă, hiperactivitate psihomotorie, amețală la ridicarea în picioare, tulburări de atenție, disartrie, disgeuzie, hipoestezie, parestezii	sindrom neuroleptic malign, ischemie cerebrală, lipsă de reacție la stimuli, pierderea cunoștinței, nivel de conștiență scăzut, convulsii ^e , tulburări de echilibru, coordonare anormală	comă diabetică, tremor la nivelul capului
Tulburări oculare			vedere încețoșată, conjunctivită, xeroftalmie	glaucom, tulburări de mișcare a ochilor, rostogolirea ochilor, fotofobie, lacrimație crescută, hiperemie oculară	sindromul irisului flasc (intraoperator)
Tulburări acustice și vestibulare			vertij, tinitus, durere de ureche		
Tulburări cardiace		tahicardie	bloc atrioventricular, tulburare de conducere electrică, interval QT prelungit pe electrocardiogramă,	fibrilație atrială, aritmie sinusală	

			sindrom de tahicardie posturală ortostatică, bradicardie, electrocardiogramă anormală, palpitații		
Tulburări vasculare		hipertensiune arterială	hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică	tromboză venoasă, ^{înroșirea} feței	embolie pulmonară, ischemie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		tuse, congestie nazală	dispnee, congestie a tractului respirator, respirație șuierătoare, durere faringo-laringiană, epistaxis	sindrom de apnee în somn, congestie pulmonară, raluri	hiperventilație, pneumonie, aspirație, disfonie
Tulburări gastro-intestinale		dureri abdominale, vărsături, greață, constipație, diaree, dispepsie, dureri dentare	disconfort abdominal, gastroenterită, disfagie, uscăciune a gurii, flatulență	pancreatită, umflarea limbii, incontinență fecală, fecalom, cheilită	obstrucție intestinală, ileus
Tulburări hepatobiliare		valori crescute ale transaminazelor	valori serice crescute ale gamma-glutamilttransferazei, valori serice crescute ale enzimelor hepatice		icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			urticarie, prurit, erupție cutanată, alopecie, eczeme, uscăciunea pielii, eritem, acnee	erupție medicamentoasă, hiperkeratoză, mătreață	sindrom Stevens-Johnson/ necroliză epidermică toxică, angioedem, modificare de culoare a pielii, dermatită seboreică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		dureri musculo-scheletice, dureri de spate, artralgie	valori crescute ale creatin-fosfokinazei sanguine, spasme musculare, rigiditate articulară, slăbiciune musculară, dureri cervicale	rabdomioliză, umflarea articulațiilor	postură anormală
Tulburări renale și ale căilor urinare			incontinență urinară, polachiurie, disurie	retenție urinară	
Condiții în legătură cu sarcina, perioada					sindromul abstenenței neonatale (vezi pct. 4.6)

puerperală și perinatală					
Tulburări ale aparatului genital și sânului		amenoree, galactoree	disfuncție erectilă, tulburare de ejaculare, tulburări menstruale ^e , ginecomastie, disfuncție sexuală, durere la nivelul sânelor	disconfort la nivelul sânelor, umflare a sânelor, mărirea sânelor, secreții vaginale	priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		pirexie, astenie, fatigabilitate, reacție la locul de injectare	edem facial, edeme ^e , temperatură corporală crescută, mers anormal, durere toracică, disconfort toracic, stare de rău, indurație	hipotermie, frisoane, sete, sindrom de sevraj la medicament, abces la locul de injectare, celulită la locul de injectare, chist la locul de injectare, hematom la locul de injectare	hipotermie, necroză la locul de injectare, ulcer la locul de injectare
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			cădere		

^a Frecvența acestor reacții adverse este calificată ca „necunoscută” deoarece nu au fost observate în studiile clinice cu palmitat de paliperidonă. Acestea fie au fost derivate din rapoarte spontane după punerea pe piață și frecvența nu poate fi determinată, fie au fost derivate din datele studiilor clinice cu risperidonă (orice formulare) sau paliperidonă orală și/sau din rapoartele după punerea pe piață.

^b A se vedea „Hiperprolactinemie” de mai jos.

^c A se vedea „Simptome extrapiramidale” de mai jos.

^d În studiile controlate cu placebo, diabetul zaharat a fost raportat în proporție de 0,32% la subiecții tratați cu Palmeux, comparativ cu o rată de 0,39% în grupul cu placebo. Incidența globală din toate studiile clinice a fost de 0,65% la toți subiecții tratați cu palmitat de paliperidonă

^e **Insomnia include:** insomnie inițială, insomnie medie; **Convulsia include:** convulsie de tip grand mal; **Edemul include:** edem generalizat, edem periferic, edem pitting. **Tulburare menstruală include:** menstruație întârziată, menstruație neregulată, oligomenoree

Reacții adverse observate la formulările de risperidonă

Paliperidona este metabolitul activ al risperidonei, prin urmare, profilurile reacțiilor adverse ale acestor compuși (incluzând atât formulările orale, cât și cele injectabile) sunt relevante una pentru cealaltă.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacție anafilactică

Rareori, au fost raportate cazuri de reacții anafilactice după injectarea cu paliperidonă injectabilă în timpul experienței după punerea pe piață la pacienții care au tolerat anterior risperidona orală sau paliperidona orală (vezi pct. 4.4).

Reacții la locul injectării

Cea mai frecvent raportată reacție adversă legată de locul de injectare a fost durerea. Majoritatea acestor reacții au fost raportate ca fiind de severitate ușoară până la moderată. Evaluările subiecților privind durerea la locul de injectare, bazate pe o scală analogică vizuală, au avut tendința de a scădea în frecvență și intensitate în timp, în toate studiile de fază 2 și 3 cu paliperidonă injectabilă. Injecțiile în mușchiul deltoid au fost percepute ca fiind ușor mai dureroase decât injecțiile în mușchiul fesier corespunzătoare. Alte reacții la locul de injectare au fost în cea mai mare parte de intensitate ușoară și au inclus indurație (frecvente), prurit (mai puțin frecvente) și noduli (rare).

Simptome extrapiramidale (SEP)

SEP au inclus o analiză combinată a următorilor termeni: parkinsonism (include hipersecreție salivară, rigiditate musculo-scheletică, parkinsonism, salivatie, rigiditate în roată zیمتاتă, bradikinezie, hipokinezie, facies mascat, încordare musculară, achinezie, rigiditate nucală, rigiditate musculară, mers parkinsonian, reflex glabellar anormal și tremor parkinsonian de repaus), acatizie (include acatizie, neliniște, hiperkinezie și sindromul picioarelor neliniștite), dischinezie (dischinezie, contracții musculare, coreoatetoză, atetoză și mioclonus), distonie (include distonie, hipertonie, torticolis, contracții musculare involuntare, contracții musculare, blefarospasm, oculogirație, paralizie a limbii, spasm facial, laringospasm, miotonie, opistotonie, spasm orofaringian, pleurotonie, spasm al limbii și trismus) și tremor. Trebuie remarcat faptul că este inclus un spectru mai larg de simptome care nu au neapărat o origine extrapiramidală.

Creștere în greutate

În studiul cu durata de 13 săptămâni care a presupus doza de inițiere de 150 mg, proporția subiecților cu o creștere anormală a greutății $\geq 7\%$ a prezentat o tendință legată de doză, cu o rată de incidență de 5% în grupul cu placebo, comparativ cu rate de 6%, 8% și 13% în grupurile cu paliperidonă injectabilă 25 mg, 100 mg și, respectiv, 150 mg.

În timpul perioadei de tranziție/menținere în regim deschis cu durata de 33 săptămâni din cadrul studiului de prevenire a recurențelor pe termen lung, 12% dintre subiecții tratați cu paliperidonă injectabilă au îndeplinit acest criteriu (creștere în greutate de $\geq 7\%$ de la faza în regim dublu-orb până la criteriul final de evaluare); modificarea medie (AS) a greutății față de valoarea inițială în regim deschis a fost de +0,7 (4,79) kg.

Hiperprolactinemie

În studiile clinice, s-au observat creșteri medii ale prolactinei serice la subiecții de ambele sexe cărora li s-a administrat paliperidonă injectabilă. Reacțiile adverse care pot sugera creșterea nivelului de prolactină (de exemplu, amenoree, galactoree, tulburări menstruale, ginecomastie) au fost raportate în general la $<1\%$ dintre subiecți.

Efecte de clasă

Prelungirea intervalului QT, aritmiile ventriculare (fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară), moarte subită inexplicabilă, stop cardiac și torsada vârfurilor pot apărea în asociere cu antipsihoticele.

Cazuri de tromboembolism venos, inclusiv cazuri de embolie pulmonară și cazuri de tromboză venoasă profundă, au fost raportate în asociere cu medicamentele 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 la:

Agencia 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 preconizate sunt cele care rezultă dintr-o exagerare a efectelor farmacologice cunoscute ale paliperidonei, respectiv somnolență și sedare, tahicardie și hipotensiune arterială, prelungirea intervalului QT și simptome extrapiramidale. Torsada vârfurilor și fibrilația

ventriculară au fost raportate la un pacient în cazul supradozajului cu paliperidonă orală. În cazul supradozajului acut, trebuie luată în considerare posibilitatea implicării mai multor medicamente.

Abordare terapeutică

La evaluarea necesităților de tratament și a recuperării trebuie să se ia în considerare eliberarea prelungită a medicamentului și timpul de înjumătățire lung pentru eliminare a paliperidonei. Nu există niciun antidot specific pentru paliperidonă. Trebuie utilizate măsuri generale de susținere. Stabilirea și menținerea căilor respiratorii libere și asigurarea unei oxigenări și ventilații adecvate.

Monitorizarea cardiovasculară trebuie să înceapă imediat și trebuie să includă monitorizarea electrocardiografică continuă pentru posibile aritmii. Hipotensiunea arterială și colapsul circulator trebuie tratate cu măsuri adecvate, cum este administrarea de lichide intravenoase și/sau agenți simpaticomimetici. În caz de simptome extrapiramidale severe, trebuie administrați agenți anticolinergici. Supravegherea și monitorizarea atentă trebuie continuate până la recuperarea clinică a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

Mecanism de acțiune

Paliperidona este un agent blocant selectiv al efectelor monoaminei, ale cărei 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 alfa 1-adrenergici și, într-o măsură mai mică, receptorii H₁-histaminergici și alfa 2-adrenergici. Activitatea farmacologică a enantiomerilor (+)- și (-)-paliperidonei este calitativ și cantitativ similară.

Paliperidona nu se leagă de receptorii colinergici. Chiar dacă paliperidona este un puternic antagonist D₂, despre care se crede că ameliorează simptomele pozitive ale schizofreniei, aceasta provoacă mai puțină catalepsie și diminuează funcțiile motorii mai puțin decât neurolepticele tradiționale. Antagonismul dominant al serotoninei centrale poate reduce tendința paliperidonei de a provoca reacții adverse extrapiramidale.

Tratamentul acut al schizofreniei

Eficacitatea paliperidonei injectabile în tratamentul acut al schizofreniei a fost stabilită în patru studii pe termen scurt (unul cu durata de 9 săptămâni și trei cu durata de 13 săptămâni), în regim dublu-orb, randomizate, controlate cu placebo, cu doză fixă, la pacienți adulți internați în stare de recidivă acută care îndeplineau criteriile DSM-IV pentru schizofrenie. Dozele fixe de paliperidonă injectabilă din aceste studii au fost administrate în zilele 1, 8 și 36 în studiul de 9 săptămâni și, în plus, în ziua 64 a studiilor cu durata de 13 săptămâni. Nu a fost necesară suplimentarea cu antipsihotice orale în timpul tratamentului acut al schizofreniei cu paliperidona injectabilă. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost definit ca o scădere a scorurilor totale ale Scalei sindromului pozitiv și negativ (PANSS), așa cum se arată în tabelul de mai jos. PANSS este un inventar validat cu mai mulți itemi, compus din cinci factori pentru a evalua simptomele pozitive, simptomele negative, dezorganizarea gândurilor, ostilitatea/excitația necontrolată și anxietatea/depresia. Funcționarea a fost evaluată cu ajutorul scalei de performanță personală și socială (PSP). PSP este o scală validată, evaluată de clinician, care măsoară funcționarea personală și socială în patru domenii: activități utile din punct de vedere social (muncă și studiu), relații personale și sociale, autoîngrijire și comportamente perturbatoare și agresive.

Într-un studiu cu durata de 13 săptămâni (n=636) care a comparat trei doze fixe de paliperidonă injectabilă (injecție în mușchiul deltoid inițială de 150 mg urmată de 3 doze în mușchiul fesier sau deltoid de 25 mg/4 săptămâni, 100 mg/4 săptămâni sau 150 mg/4 săptămâni) cu placebo, toate cele trei doze de paliperidonă injectabilă au fost superioare placebo în ceea ce privește îmbunătățirea scorului total PANSS. În acest studiu, atât grupul de tratament cu 100 mg/4 săptămâni, cât și cel cu 150 mg /4 săptămâni, dar nu și cel cu 25 mg/4 săptămâni, au demonstrat superioritate statistică față de placebo în ceea ce privește scorul PSP.

Aceste rezultate susțin eficacitatea pe întreaga durată a tratamentului și îmbunătățirea scorului PANSS și a fost observată încă din ziua 4, cu o diferențiere semnificativă față de placebo în grupurile cu 25 mg și 150 mg de paliperidonă injectabilă până în ziua 8.

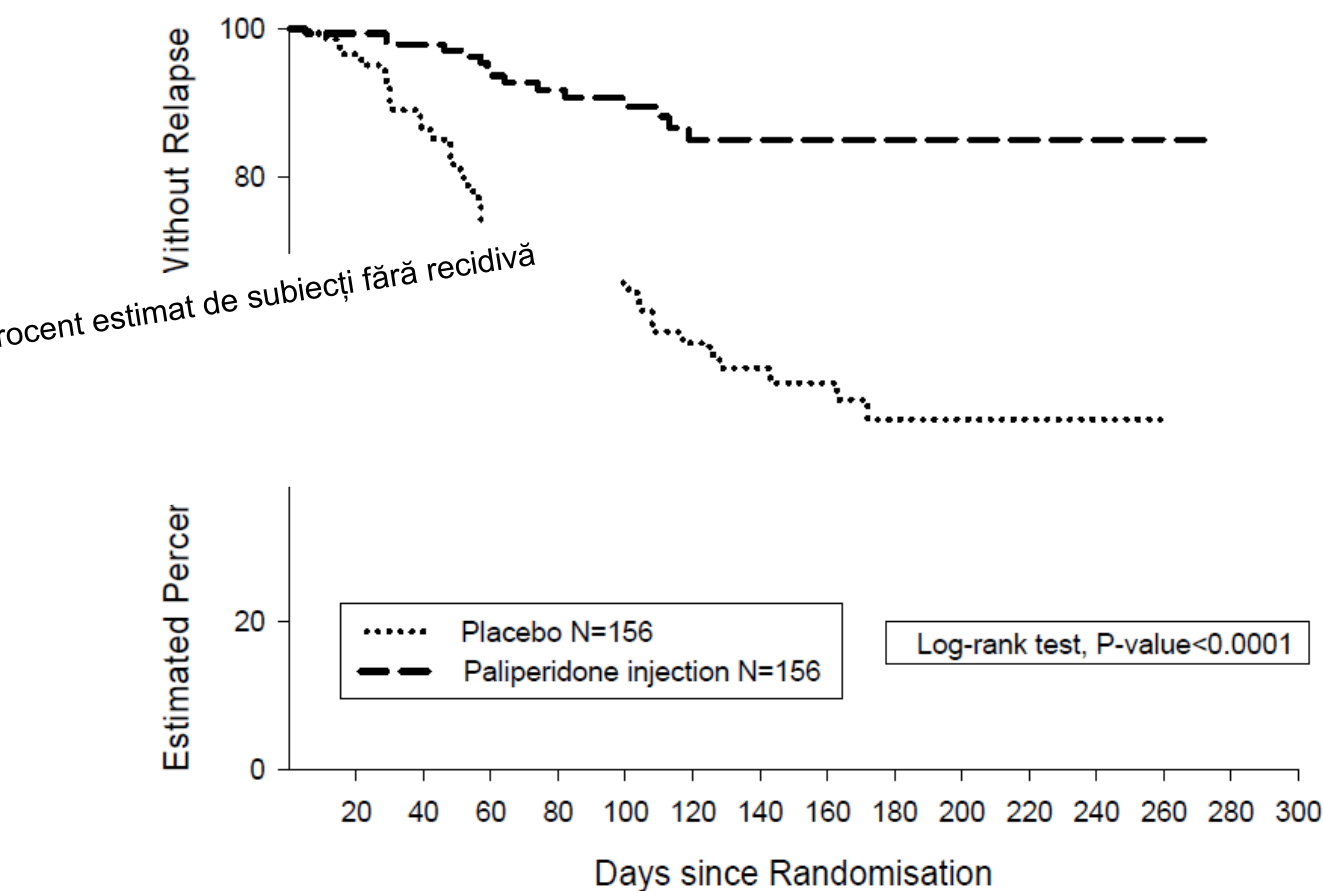
Rezultatele celorlalte studii au generat rezultate semnificative din punct de vedere statistic în favoarea paliperidonei injectabile, cu excepția dozei de 50 mg într-un studiu (vezi tabelul de mai jos).

Scorul total al Scalei sindromului pozitiv și negativ pentru schizofrenie (PANSS) - modificare de la valoarea inițială la punctul final - ultima observație reținută (LOCF) pentru studiile R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 și R092670-PSY-3007: Setul pentru analiza de eficacitate primară					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Medie la momentul inițial (AS)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)	--	86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Schimbare medie (AS)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)		-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Valoarea p (față de placebo)	--	0,034		<0,001	<0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Medie la momentul inițial (AS)	92,4 (12,55)	--	89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Schimbare medie (AS)	-4,1 (21,01)		-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Valoarea p (față de placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Medie la momentul inițial (AS)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	--
Schimbare medie (AS)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	
Valoarea p (față de placebo)	--	0,015	0,017	<0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Medie la momentul inițial (AS)	87,8 (13,90)	--	88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	--
Schimbare medie (AS)	6,2 (18,25)		-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	
Valoarea p (față de placebo)	--		0,001	<0,0001	
* Pentru Studiul R092670-PSY-3007, tuturor subiecților din grupurile de tratament cu paliperidonă injectabilă li s-a administrat o doză de inițiere de 150 mg în ziua 1, urmată ulterior de doza atribuită.					
Notă: Modificarea negativă a scorului indică o ameliorare.					

Menținerea controlului simptomelor și întârzierea recurenței schizofreniei

Eficacitatea paliperidonei injectabile în menținerea controlului simptomatic și întârzierea recurenței schizofreniei a fost stabilită într-un studiu pe termen mai lung, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu doză flexibilă, care a implicat 849 subiecți adulți nevârstnici care îndeplineau criteriile DSM-IV pentru schizofrenie. Acest studiu a inclus o fază cu durată de 33 săptămâni de tratament acut și de stabilizare în regim deschis, o fază randomizată, în regim dublu-orb, controlată cu placebo, pentru a observa recidiva și o perioadă de extensie în regim deschis de 52 săptămâni. În acest studiu, dozele de paliperidonă injectabilă au inclus 25, 50, 75 și 100 mg administrate lunar; doza de 75 mg a fost permisă doar în perioada de extensie în regim deschis de 52 săptămâni. Subiecților li s-au administrat doze flexibile (25-100 mg) de paliperidonă injectabilă în timpul unei perioade de tranziție de 9 săptămâni, urmată de o perioadă de menținere de 24 săptămâni, în care subiecții trebuiau să aibă un scor PANSS ≤ 75 . Ajustările dozelor au fost permise doar în primele 12 săptămâni ale perioadei de întreținere. Un total de 410 pacienți stabiliți au fost repartizați aleatoriu fie la paliperidonă injectabilă (durata mediană 171 zile [interval de la 1 zi la 407 zile]), fie la placebo (durata mediană 105 zile [interval de la 8 zile la 441 zile]) până când au suferit o recurență a simptomelor schizofreniei în faza în regim dublu-orb cu durată variabilă. Studiul a fost întrerupt prematur din motive de eficacitate, deoarece s-a observat un timp semnificativ mai lung până la recurență ($p < 0,0001$,

Figura 1) la pacienții tratați cu paliperidona injectabilă comparativ cu placebo (raport de risc = 4,32; ÎI 95%: 2,4-7,7).



Figura

1: Graficul Kaplan-Meier al timpului până la recurență – analiză intermediară (set de analiză intermediară cu intenție de tratament)

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu paliperidonă injectabilă la toate subgrupele 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 C_{max} 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 plasmatică 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 lenti 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 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 plasmatică 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 plasmatică 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 (Cl_{Cr} = 50 până la < 80 ml/min), cu 64% în cazul celei moderate (Cl_{Cr} = 30 până la < 50 ml/min) și cu 71% în cazul insuficienței renale severe (Cl_{Cr} = 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).

Vârșnici

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 injectat intramuscular (formularea de 1 lună) și de paliperidonă administrată pe cale orală la șobolan și câine au evidențiat în principal efecte farmacologice, cum sunt sedare și efecte mediate de prolactină asupra glandelor mamare și organelor genitale. La animalele tratate cu palmitat de paliperidonă s-a observat o reacție inflamatorie la locul de injectare intramusculară. Ocazional, a apărut formarea de abcese.

În studiile de reproducere la șobolani cu risperidonă pe cale orală, care este transformată în mare măsură în paliperidonă la șobolani și la om, s-au observat reacții adverse asupra greutății la naștere și supraviețuirii puilor. Nu au fost observate cazuri de embriotoxicitate sau malformații în urma administrării intramusculare de palmitat de paliperidonă la femele de șobolan gestante până la cea mai mare doză (160 mg/kg/zi), care corespunde de 4,1 ori nivelului de expunere la om la doza maximă recomandată de 150 mg. Alți antagoniști ai dopaminei, atunci când au fost administrați la animalele gestante, au provocat efecte negative asupra învățării și dezvoltării motorii la pui.

Palmitatul de paliperidonă și paliperidona nu au fost genotoxice. În studiile de carcinogenitate orală a risperidonei la șobolani și șoareci, au fost observate creșteri ale adenoamelor glandei hipofizare (șoarece), ale adenoamelor pancreasului endocrin (șobolan) și ale adenoamelor glandei mamare (ambele specii).

Potențialul carcinogen al palmitatului de paliperidonă injectat intramuscular a fost evaluat la șobolani. S-a înregistrat o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a adenocarcinoamelor de glandă mamară la șobolani femele la 10, 30 și 60 mg/kg/lună. Șobolani masculi au prezentat o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a adenoamelor și carcinoamelor glandei mamare la 30 și 60 mg/kg/lună, ceea ce reprezintă de 1,2 și 2,2 ori nivelul de expunere la doza maximă recomandată la om de 150 mg. Aceste tumori pot fi legate de antagonismul prelungit al dopaminei D2 și de hiperprolactinemie. Nu se cunoaște relevanța acestor constatări tumorale la rozătoare în ceea ce privește riscul la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polisorbat 20

Macrogol 4000

Acid citric monohidrat

Fosfat disodic

Dihidrogenofosfat de sodiu anhidru

Hidroxid de sodiu (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

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută (copolimer olefinic ciclic) prevăzut cu piston, opritor și capac pentru vârful (din cauciuc clorobutilic) cu un ac cu mecanism de siguranță 22G de 1½ inch și un ac cu mecanism de siguranță 23G de 1 inch.

Mărimi de ambalaj:

Pachetul conține 1 seringă preumplută și 2 ace.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Advanz Pharma Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 V504,
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15918/2025/01
15919/2025/01
15920/2025/01
15921/2025/01
15922/2025/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2025