

## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Paliperidonă Teva 50 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită  
Paliperidonă Teva 75 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită  
Paliperidonă Teva 100 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită  
Paliperidonă Teva 150 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

### **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Paliperidonă Teva 50 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită  
Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă 78 mg, echivalent cu paliperidonă 50 mg.

Paliperidonă Teva 75 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită  
Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă 117 mg, echivalent cu paliperidonă 75 mg.

Paliperidonă Teva 100 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită  
Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă 156 mg, echivalent cu paliperidonă 100 mg.

Paliperidonă Teva 150 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită  
Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă 234 mg, echivalent cu paliperidonă 150 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.  
Suspensia este albă până la aproape albă. Suspensia are pH de aproximativ 7,0.

### **4. DATE CLINICE**

#### **4.1 Indicații terapeutice**

Paliperidonă Teva 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 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 Teva este de 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 pentru a se atinge rapid concentrațiile 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; unii 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 pentru pacient. 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 se poate efectua lunar. Atunci când se fac ajustări ale dozei, trebuie luate în considerare caracteristicile de eliberare prelungită ale Paliperidonă Teva (vezi pct. 5.2), întrucât efectul complet al dozelor de întreținere poate să nu fie observat timp de câteva luni.

### *Trecerea de la paliperidona cu eliberare prelungită administrată oral sau risperidona administrată oral la Paliperidonă Teva*

Tratamentul cu Paliperidonă Teva trebuie inițiat conform indicațiilor de la începutul punctului 4.2 de mai sus. În timpul tratamentului de întreținere cu Paliperidonă Teva administrat lunar, pacienții stabiliți anterior cu diferite doze de paliperidonă sub formă de comprimate cu eliberare prelungită pot obține o expunere similară la paliperidonă la starea de echilibru prin administrare injectabilă. Dozele de întreținere de Paliperidonă Teva necesare pentru obținerea unei expuneri similare la starea de echilibru sunt următoarele:

<b>Dozele de paliperidonă comprimate cu eliberare prelungită și Paliperidonă Teva necesare pentru obținerea unei expuneri similare la paliperidonă în condițiile stării de echilibru farmacocinetic în timpul tratamentului de întreținere</b>	
<b>Doza anterioară de paliperidonă comprimate cu eliberare prelungită</b>	<b>Paliperidonă Teva injectabil</b>
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 sau risperidona administrate oral ca tratament anterior pot fi întrerupte la momentul inițierii tratamentului cu Paliperidonă Teva. Unii pacienți pot beneficia prin întreruperea 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 Teva în mușchiul gluteal ar putea prezenta o expunere plasmatică mai redusă în primele 6 luni după trecerea de la o formă farmaceutică la alta. 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 Teva*

La trecerea pacienților de pe tratamentul cu risperidonă injectabilă cu durată lungă de acțiune, se inițiază tratamentul cu Paliperidonă Teva în locul următoarei injecții programate. După aceasta, administrarea Paliperidonă Teva trebuie continuată la intervale lunare. Nu este necesar regimul de inițiere cu doze administrate la interval de o săptămână sub formă de injecții intramusculare (ziua 1 și respectiv, ziua 8), descris mai sus, la punctul 4.2. Pacienții stabiliți anterior cu diferite doze de risperidonă injectabilă cu durată lungă de acțiune pot obține o expunere similară la paliperidonă la starea de echilibru farmacocinetic, în timpul tratamentului de întreținere cu doze lunare de Paliperidonă Teva, după cum urmează:

<b>Dozele de risperidonă injectabilă cu durată lungă de acțiune și de Paliperidonă Teva necesare pentru obținerea unei expuneri similare la paliperidonă în condițiile stării de echilibru farmacocinetic</b>	
<b>Doza anterioară de risperidonă injectabilă cu durată lungă de acțiune</b>	<b>Paliperidonă Teva injectabil</b>
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

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

### Dozele omise

#### *Evitarea dozelor omise*

Se recomandă ca a doua doză de inițiere cu Paliperidonă Teva 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 administrarea lunară a celei de-a treia injecții și a injecțiilor ulterioare. 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 Teva (ziua  $8 \pm 4$  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 repede posibil, în mușchiul deltoid. O a treia injecție cu Paliperidonă Teva 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). Ulterior se va urma 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 Teva au trecut între 4 și 7 săptămâni, se va relua administrarea cu două injecții de 100 mg după cum urmează:

1. o injecție în mușchiul deltoid cât mai curând 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 pentru pacient.

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

Dacă de la prima injecție cu Paliperidonă Teva au trecut mai mult de 7 săptămâni, se inițiază administrarea conform indicațiilor pentru prima inițiere recomandată cu Paliperidonă Teva, 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 Teva 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 Teva au trecut mai mult de 6 săptămâni, recomandarea este după cum urmează:

*Pentru pacienții stabilizați 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 pentru pacient.

*Pentru pacienții stabilizați 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 pentru pacient.

*Doza lunară de întreținere omisă (> 6 luni)*

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

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

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

În general, doza de Paliperidonă Teva 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 privind dozele la pacienții cu insuficiență renală).

#### *Insuficiența renală*

Paliperidona nu a fost studiată sistematic la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). În cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei  $\geq 50$  până la  $< 80$  ml/min), tratamentul de inițiere recomandat cu Paliperidonă Teva constă într-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 de variabilitate între 25 și 100 mg, în funcție de tolerabilitatea și/sau eficacitatea tratamentului pentru pacient.

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

#### *Insuficiența hepatică*

Pe baza experienței cu paliperidona administrată oral, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu este necesară ajustarea dozei. Deoarece paliperidona nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, în cazul acestor pacienți se recomandă precauție (vezi pct. 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea paliperidonei la copiii și adolescenții cu vârsta  $< 18$  ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Paliperidonă Teva 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 profesionist din domeniul sănătății. 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, pentru a se obține

rapid concentrațiile 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. În cazul în care apare durere la locul injectării, dacă disconfortul la locul de injectare nu este bine tolerat, se poate lua în considerare trecerea de la administrarea în mușchiul gluteal la cea în mușchiul deltoid (și invers) (vezi pct. 4.8). Se recomandă, de asemenea, alternarea administrării între părțile stângă și dreaptă (vezi mai jos).

Pentru instrucțiunile privind utilizarea și manipularea Paliperidonă Teva, 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 Teva la nivelul mușchiului deltoid este determinată de greutatea pacientului. Pentru cei cu greutate  $\geq 90$  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 regiunea deltoidă trebuie alternate între cei doi mușchi deltoizi.

#### *Administrarea în mușchiul gluteal*

Dimensiunea recomandată a acului de seringă pentru administrarea de întreținere a Paliperidonă Teva la nivelul mușchiului gluteal este de 1½ inci, calibru 22 (38,1 mm x 0,72 mm). Administrarea trebuie efectuată în cadranul supero-extern al regiunii gluteale. Injecțiile în regiunea gluteală 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 Teva nu trebuie utilizat pentru gestionarea 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 heredo-colaterale de interval 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 crescute ale creatinfosfokinazei, a fost raportat în asociere cu administrarea de paliperidonă. Alte semne clinice pot include mioglobinuria (rabdmioliza) și insuficiența renală acută. În cazul apariției semnelor sau simptomelor sugestive pentru SNM la un pacient, tratamentul cu paliperidonă trebuie întrerupt.

#### 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, inclusiv a paliperidonei.

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 întreruperea treptată a tratamentului stimulant (vezi pct. 4.5).

#### Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză

Au fost raportate evenimente de leucopenie, neutropenie și agranulocitoză în asociere cu administrarea de paliperidonă. În perioada de supraveghere după punerea pe piață, agranulocitoza a fost raportată foarte rar (< 1/10000 pacienți). Pacienții cu antecedente de scădere semnificativă clinic a numărului de leucocite sau cu leucopenie/neutropenie indusă de medicamente trebuie monitorizați în primele luni de terapie și trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Paliperidonă Teva 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 depistarea 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 (număr absolut de neutrofile <  $1 \times 10^9/l$ ) trebuie întrerupt tratamentul cu Paliperidonă Teva 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 risperidona sau paliperidona administrată oral (vezi pct. 4.1 și 4.8).

Dacă apar reacții de hipersensibilitate, utilizarea Paliperidonă Teva trebuie întreruptă; trebuie inițiate măsuri generale de susținere, după cum este indicat clinic, iar pacientul trebuie monitorizat până când semnele și simptomele se remit (vezi pct. 4.3 și 4.8).

#### Hiperglicemia și diabetul zaharat

În timpul tratamentului cu paliperidonă s-au raportat cazuri de 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 trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de hiperglicemie (cum sunt polidipsie, poliurie, polifagie și slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat trebuie monitorizați regulat pentru eventuale perturbări în controlul glicemiei.

#### Creșterea ponderală

În timpul tratamentului cu paliperidonă au fost raportate cazuri de creștere ponderală semnificativă. Greutatea corporală trebuie măsurată periodic.

#### Utilizarea la pacienți cu tumori dependente de prolactină

Studiile pe culturi de țesut sugerează că prolactina poate stimula creșterea celulară la nivelul tumorilor mamare umane. Deși până în prezent nu s-a demonstrat o corelație clară cu administrarea de medicamente antipsihotice în cadrul studiilor clinice și epidemiologice, se recomandă precauție la pacienții cu istoric medical relevant. Paliperidona trebuie utilizată cu prudență 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 durata de 6 săptămâni, cu doze fixe de paliperidonă comprimate orale cu eliberare prelungită (3, 6, 9 și 12 mg), hipotensiunea arterială ortostatică a fost raportată la 2,5 % dintre subiecții tratați cu paliperidonă pe cale orală, comparativ cu 0,8 % dintre subiecții la care s-a administrat placebo. Paliperidona trebuie utilizată 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

Paliperidona trebuie utilizată 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. Tratamentul cu paliperidonă 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 sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Se recomandă precauție la administrarea paliperidonei la acești pacienți.

### Pacienții vârstnici cu demență

Paliperidona nu a fost studiată la pacienții vârstnici cu demență. Paliperidona trebuie utilizată cu precauție la pacienții vârstnici cu demență și factori de risc pentru accident vascular cerebral.

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

### *Mortalitatea generală*

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

### *Reacții adverse cerebrovasculare*

În studiile clinice controlate cu placebo, 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 determinant al acestui risc crescut nu este cunoscut.

### Boala Parkinson și demența cu corpi Lewy

Medicii trebuie să evalueze riscurile comparativ cu beneficiile atunci când prescriu paliperidonă pacienților cu boală Parkinson sau 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, pe lângă simptomele extrapiramidale, confuzie, obnubilare, instabilitate posturală cu căderi frecvente.

### Priapism

S-a raportat că medicamentele antipsihotice (inclusiv risperidonă) 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 perturbarea capacității organismului de a reduce

temperatura corporală centrală. Se recomandă o atenție adecvată în cazul prescrierii paliperidonei la pacienții care vor fi expuși la situații ce 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.

### Tromboembolism 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 dobândiți pentru TEV, trebuie identificați toți factorii de risc posibili pentru TEV înainte și în timpul tratamentului cu paliperidonă și trebuie luate măsuri de prevenție.

### Efect antiemetic

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

### Administrare

Se recomandă atenție pentru a se evita injectarea accidentală a Paliperidonă Teva 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 1a-adrenergice, precum paliperidona (vezi pct. 4.8).

SIFI poate crește riscul de apariție a complicațiilor oculare în timpul intervenției chirurgicale și post-operator. Medicul oftalmolog chirurg trebuie informat înaintea intervenției chirurgicale despre utilizarea actuală sau în antecedente a medicamentelor cu efecte blocante alfa 1a-adrenergice. Nu a fost stabilit potențialul beneficiu al întreruperii tratamentului cu blocante alfa 1-adrenergice înaintea intervenției chirurgicale pentru cataractă și acesta trebuie pus în balanță cu riscul 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 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 Teva să influențeze alte medicamente

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

Având în vedere efectele principale ale paliperidonei asupra sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.8), paliperidona trebuie utilizată cu precauție în combinație cu alte medicamente ce 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 eficace din fiecare tratament.

Din cauza potențialului său de a induce hipotensiune arterială ortostatică (vezi pct. 4.4), se poate observa o cumulare a efectelor atunci când paliperidona este administrată împreună cu alte medicamente care au acest potențial, de exemplu alte antipsihotice, antidepresive 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, antidepresivele 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 la starea de echilibru a valproatului.

Nu s-a efectuat niciun studiu privind interacțiunea dintre paliperidonă și litiu; cu toate acestea, nu este probabilă apariția unei interacțiuni farmacocinetice.

#### Potențialul ca alte medicamente să influențeze Paliperidonă Teva

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 au un rol semnificativ în metabolizarea paliperidonei. Nu a fost demonstrat niciun 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 și a carbamazepinei în doză de 200 mg de două ori pe zi a determinat o scădere de aproximativ 37 % a valorilor  $C_{max}$  și ASC medii la starea de echilibru pentru paliperidonă. Această scădere este determinată, într-o măsură substanțială, de o creștere cu 35 % a clearance-ului renal al paliperidonei, cel mai probabil ca urmare a inducerii gp-P renale 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 s-ar putea observa scăderi mai mari ale concentrațiilor plasmatice ale paliperidonei. La inițierea administrării de carbamazepină, doza de Paliperidonă Teva trebuie reevaluată și mărită dacă este necesar. Invers, la întreruperea tratamentului cu carbamazepină, doza de Paliperidonă Teva trebuie reevaluată și scăzută dacă este necesar.

Administrarea concomitentă a unei doze unice orale 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 determinat 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 paliperidonă injectabilă intramuscular. Această interacțiune nu a fost studiată cu Paliperidonă Teva.

#### Utilizarea concomitentă de Paliperidonă Teva cu risperidonă sau cu paliperidonă orală

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

#### Utilizarea concomitentă a Paliperidonă Teva cu psihostimulante

Utilizarea concomitentă a psihostimulantelor (de ex. metilfenidat) împreună cu paliperidona poate

conduce 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 cel de-al treilea trimestru de sarcină au risc de reacții adverse, incluzând simptome extrapiramidale și/sau simptome de întrerupere, care pot varia după naștere din punct de vedere al severității și duratei. S-au raportat agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, detresă respiratorie sau tulburări de alimentare. Prin urmare, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție. Paliperidonă Teva nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este strict necesar.

##### Alăptarea

Paliperidona este excretată în laptele matern în cantități la care apariția efectelor asupra sugarului alăptat este probabilă în cazul administrării de doze terapeutice la femeile care alăptează. Paliperidonă Teva 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, din cauza posibilelor efecte vizuale și la nivelul sistemului nervos central, cum sunt sedarea, somnolența, sincopa, vederea încețoșată (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 Teva.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse la medicament (RAM) 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, fatigabilitatea 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 medicamentoase (RAM) 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* ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); *rare* ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); *foarte rare* ( $< 1/10000$ ); și *cu frecvență necunoscută* (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă la medicament				
	Frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență
<b>Infecții și infestări</b>		infecție la nivelul tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar, gripă	pneumonie, bronșită, infecție la nivelul tractului respirator, sinuzită, cistită, infecție auriculară, amigdalită, onicomicoză, celulită	infecție oculară, acarodermatită, abcese subcutanate	
<b>Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic</b>			scădere a numărului de leucocite, trombocitopenie anemie	neutropenie, creștere a numărului de eozinofile	agranulocitoză
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			hipersensibilitate		reacție anafilactică
<b>Tulburări endocrine</b>		hiperprolactinemie <sup>b</sup>		secreție inadecvată de hormon antidiuretic glucozurie prezentă	
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		hiperglicemie creștere ponderală, scădere ponderală, apetit alimentar scăzut	diabet zaharat <sup>d</sup> , hiperinsulinemie, apetit alimentar crescut, anorexie, valori sanguine crescute ale trigliceridelor, valori sanguine crescute ale	cetoacidoză diabetică, hipoglicemie, polidipsie	intoxicație cu apă
<b>Tulburări psihice</b>	insomnie <sup>e</sup>	agitație, depresie, anxietate	tulburări ale somnului, manie, scădere a libidoului, nervozitate, coșmaruri	catatonie, stare confuzională, somnambulism aplatizare afectivă, anorgasmie	tulburare de alimentație asociată somnului

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă la medicament				
	Frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		parkinsonism <sup>c</sup> , acatizie <sup>c</sup> , sedare/somnolență, distonie <sup>c</sup> , amețeli, dischinezie <sup>c</sup> , 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, pierdere a conștienței, scădere a nivelului de conștiență, convulsii <sup>c</sup> , tulburări de echilibru, coordonare anormală	comă diabetică, titubații ale capului
<b>Tulburări oculare</b>			vedere încețoșată, conjunctivită, xeroftalmie	glaucom, tulburări de motilitate a globilor oculari, mișcări oculogire, fotofobie, creșterea secreției lacrimale, hiperemie oculară	sindrom de iris flasc (intraoperator)
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>			vertij, tinitus, dureri auriculare		
<b>Tulburări cardiace</b>		tahicardie	bloc atrioventricular, tulburări de conducere, electrocardiogramă cu QT prelungit, sindrom de tahicardie posturală ortostatică, bradicardie, electrocardiogramă	fibrilație atrială, aritmie sinusală	
<b>Tulburări vasculare</b>		hipertensiune arterială	hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică	tromboză venoasă, hiperemie facială	embolism pulmonar, ischemie
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		tuse, congestie nazală	dispnee, congestie a tractului respirator, wheezing, durere faringo-laringiană, epistaxis	sindrom de apnee în somn, congestie pulmonară, raluri	hiperventilație, pneumonie de aspirație, disfonie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă la medicament				
	Frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		durere abdominală, vărsături, greață, constipație, diaree, dispepsie,	disconfort abdominal, gastroenterită, disfagie, xerostomie, flatulență	pancreatită, inflamație a limbii, incontinență fecală, fecalom, cheilită	obstrucție intestinală, ileus
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		valori crescute ale transaminazelor	valori crescute ale gama-glutamyltransferazei valori crescute ale enzimelor hepatice		icter
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			urticarie, prurit, erupție cutanată tranzitorie, alopecie, eczemă, xerodermie, eritem, acnee	erupție medicamentoasă hiperkeratoză mătreață	angioedeme, modificări ale culorii pielii, dermatită seboreică
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		dureri musculo-scheletice, dorsalgie, artralgie	valori sanguine crescute ale creatinin-fosfokinazei, spasme musculare. rigiditate articulară, slăbiciune musculară,	rabdomioliză inflamație a articulațiilor	postură anormală
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			incontinență urinară, polachiurie, disurie	retenție urinară	
<b>Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală</b>					sindrom de întrerupere neonatal (vezi pct. 4.6)
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>		amenoree, galactoree	disfuncție erectilă, tulburări de ejaculare, tulburări menstruale <sup>e</sup> , ginecomastie, disfuncție sexuală, mastodinie,	disconfort la nivelul sânelui, indurație la nivelul sânelui, mărire de volum a sânelui, secreție vaginală	priapism

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă la medicament				
	Frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		pirexie, astenie, fatigabilitate, reacții la nivelul locului de injectare	edem facial, edem <sup>c</sup> , creștere a temperaturii corporale, mers anormal, durere toracică, disconfort toracic, mareză, indurație	hipotermie, frisoane, sete, sindrom de întrerupere, abces la nivelul locului de injectare, celulită la nivelul locului de injectare, noduli la nivelul locului de injectare, hematom la nivelul locului de injectare	scădere a temperaturii corporale, necroză la nivelul locului de injectare, ulceratie la nivelul locului de injectare
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>			cădere		

- <sup>a</sup> Frecvența acestor reacții 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.
- <sup>b</sup> Cu referire la „Hiperprolactinemia” detaliată mai jos.
- <sup>c</sup> Cu referire la „Simptome extrapiramidale” detaliate mai jos.
- <sup>d</sup> 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 palmitat de paliperidonă
- <sup>e</sup> **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, profilurile reacțiilor adverse ale acestor substanțe (atât formele farmaceutice cu administrarea orală cât și formele farmaceutice injectabile) sunt relevante una pentru cealaltă.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Reacțiile anafilactice*

Rar, 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 risperidona sau paliperidona 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 au fost raportate ca ușoare până la moderate. Evaluările durerii la locul injectării

efectuate de subiecți pe baza unei scale vizuale analogice au înregistrat o tendință de scădere a frecvenței și intensității în timp în toate studiile de faza 2 și 3 cu paliperidonă. Injecțiile la nivelul mușchiului deltoid au fost percepute ca ușor mai dureroase decât injecțiile corespunzătoare la nivelul mușchiului gluteal. Alte reacții la locul injecției au fost, în majoritatea cazurilor, ușoare ca intensitate și au inclus indurația (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 hipomimic, încordare musculară, akinezie, rigiditate nucală, rigiditate musculară, mers parkinsonian și reflex glabellar anormal, 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 de 13 săptămâni implicând administrarea unei doze de inițiere de 150 mg, proporția subiecților cu o 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 25 mg, 100 mg și, respectiv, 150 mg.

În perioada de tranziție/întreținere cu durata de 33 săptămâni în regim deschis a unui studiu clinic pentru prevenirea recăderilor pe termen lung, 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 mediane ale prolactinei serice. Reacțiile adverse care pot sugera creșterea concentrațiilor de prolactină (de exemplu amenoreea, galactoreea, tulburările menstruale, ginecomastia) au fost raportate în general la  $< 1\%$  dintre subiecți.

#### Efecte de clasă

La utilizarea antipsihoticelor pot apărea prelungirea 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@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.

### Gestionare

Atunci când se evaluează necesitățile privind tratamentul și recuperarea, trebuie luate în considerare caracteristica de eliberare prelungită a medicamentului și timpul îndelungat de înjumătățire prin eliminare ale 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 prin măsuri adecvate, cum este administrarea intravenoasă de lichide și/sau agenți simpatomimetici. În cazul simptomelor extrapiramidale severe trebuie administrate medicamente anticolinergice. Supravegherea atentă și monitorizarea trebuie să continue până când pacientul se recuperează.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Paliperidonă Teva 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-HT<sub>2</sub> și dopaminergici D<sub>2</sub>. Paliperidona blochează, de asemenea, receptorii adrenergici alfa 1 și, într-o măsură mai mică, receptorii histaminergici H<sub>1</sub> 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 D<sub>2</sub>, 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 induce efecte secundare extrapiramidale.

### Eficacitate clinică

#### *Tratamentul pe termen scurt al schizofreniei*

Eficacitatea paliperidonei în tratamentul de scurtă durată 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 suplimentarea cu un antipsihotic oral în timpul tratamentului pe termen scurt cu paliperidonă al schizofreniei. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost definit printr-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 cu mai multe elemente 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 a comparat trei doze fixe de paliperidonă (administrare inițială de 150 mg în mușchiul deltoid urmată de 3 doze în mușchiul gluteal sau deltoid de 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 echivalentului placebo din punct de vedere al îmbunătățirii scorului total PANSS. În acest studiu, atât la dozele de 100 mg/4 săptămâni, cât și cele 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 PSP. Aceste rezultate susțin eficacitatea pe toată durata tratamentului și îmbunătățirea scorului PANSS, 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.

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

Scor total pe scala sindroamelor pozitive și negative în schizofrenie (PANSS) - Modificarea între momentul evaluării inițiale și momentul de evaluare final - LOCF (ultima observație extrapolată) pentru studiile R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 și R092670-PSY-3007: Setul pentru analiza primară a eficacității					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b> 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
<b>R092670-PSY-3003</b> 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) --
<b>R092670-PSY-3004</b> 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	--
<b>R092670-SCH-201</b> Valoare medie la momentul inițial (DS) Valoarea medie a modificării (DS) Valoare P (vs. placebo)	n=66 87,8 (13,90) 6,2 (18,25) --	--	n=63 88,0 (12,39) -5,2 (21,52) 0,001	n=68 85,2 (11,09) -7,8 (19,40) < 0,0001	--

\* 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 ameliorarea.

### 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 nevârstnici 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 în decursul unei perioade de tranziție de 9 săptămâni, urmată de o perioadă de întreținere de 24 de săptămâni, în care subiecții trebuiau să aibă un scor PANSS de  $\leq 75$ . Ajustarea dozelor a fost permisă numai în primele 12 săptămâni ale perioadei de întreținere. Un total de 410 pacienți stabilizați au fost randomizați pentru a primi fie paliperidonă (durată mediană de 171 zile [interval de la 1 zi la 407 zile]), fie placebo (durată mediană de 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 sistat înainte de termen 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).

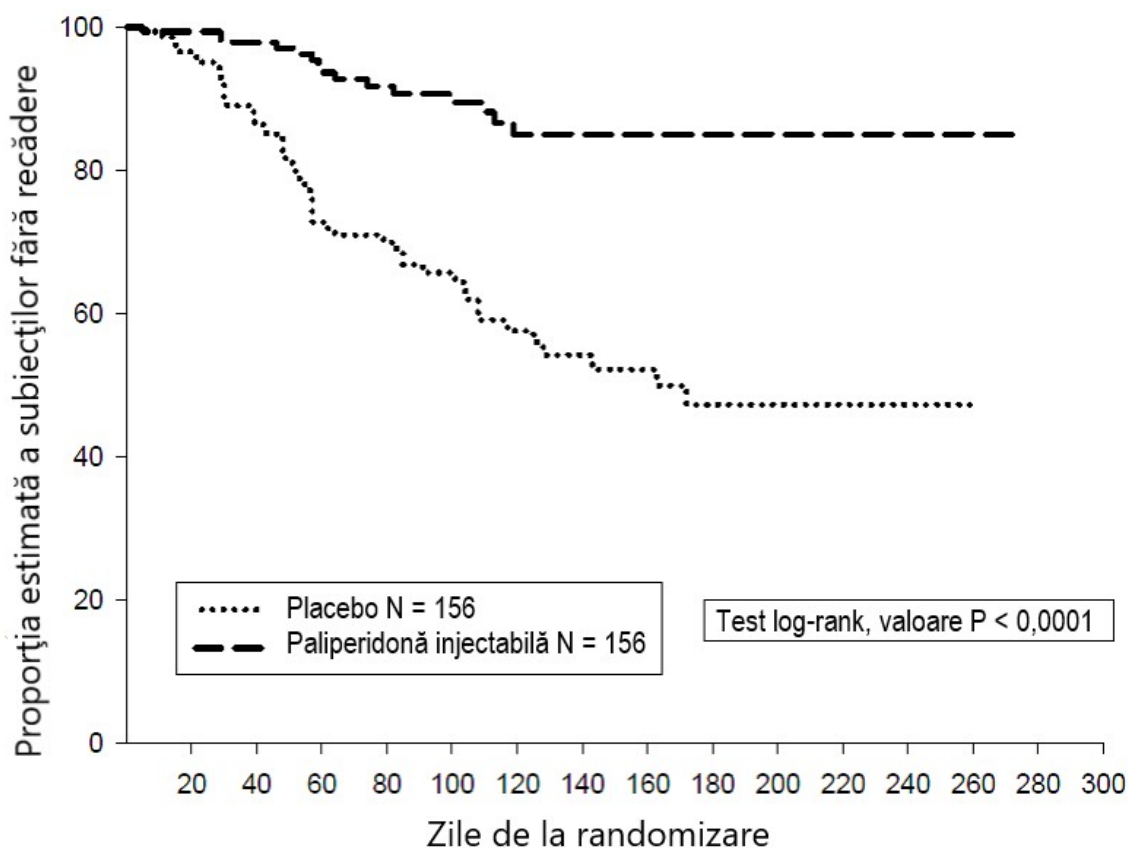


Figura 1: Estimarea Kaplan-Meier a intervalului până la recădere – analiză intermediară (set pentru analiza intermediară a populației în intenție de tratament)

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține paliperidonă 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. După o singură doză intramusculară, concentrațiile plasmatice ale paliperidonei cresc treptat, atingând concentrațiile plasmatice maxime la un  $T_{max}$  median de 13 zile. Eliberarea substanței active începe din ziua 1 și durează cel puțin 4 luni.

După injectarea intramusculară de doze unice (25-150 mg) în mușchiul deltoid, s-a observat, în medie, o  $C_{max}$  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 facilitează obținerea rapidă a concentrațiilor terapeutice. Profilul de eliberare și schema de administrare a paliperidonei are drept rezultat concentrații terapeutice susținute. Expunerea totală la paliperidonă după administrarea paliperidonei suspensie injectabilă cu eliberare prelungită a fost proporțională cu doza într-un interval al dozelor cuprins între 25 și 150 mg și mai puțin decât proporțională cu doza pentru  $C_{max}$  în cazul dozelor de peste 50 mg. Raportul mediu dintre concentrația maximă și minimă la starea de echilibru pentru o doză de 100 mg de paliperidonă a fost de 1,8 după administrarea în mușchiul gluteal și de 2,2 după administrarea în mușchiul deltoid. Timpul de înjumătățire median aparent al paliperidonei în urma administrării paliperidonei suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în doze cuprinse între 25 și 150 mg a fost de 25 până la 49 de zile.

Biodisponibilitatea absolută a palmitatului de paliperidonă după administrarea sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 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 la proteinele plasmatice este de 74%.

### Metabolizarea și eliminarea

La o săptămână de la administrarea unei doze unice orale de 1 mg de paliperidonă radiomarcată  $C^{14}$  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 recuperată din urină și 11% din materiile fecale. Patru căi metabolice au fost identificate *in vivo*, dar niciuna dintre acestea nu s-a corelat cu mai mult 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 au 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 citocromului P450, incluzând CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 și CYP3A5.

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

### Palmitatul de paliperidonă injectabil cu durată lungă de acțiune versus paliperidona orală cu eliberare prelungită

Paliperidonă Teva 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 Teva (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 totale de inițiere cu paliperidonă se încadrează în intervalul de expunere observat cu paliperidona orală cu eliberare prelungită în doze de 6-12 mg. 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 mediane 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 (clasa Child-Pugh 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 eliminarea 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. Pe baza unui număr limitat de observații legate de administrarea paliperidonei la subiecți cu insuficiență renală ușoară și pe baza simulărilor farmacocinetice, se recomandă scăderea dozei la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.2).

#### Vârșnici

Analiza farmacocinetică populațională nu a relevat diferențe farmacocinetice corelate cu vârșta.

#### Indicele de masă corporală (IMC)/greutatea corporală

Studiile farmacocinetice cu palmitatul de paliperidonă au evidențiat 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 a datelor din studiile cu paliperidonă orală nu a relevat diferențe farmacocinetice corelate cu rasa după administrarea paliperidonei.

#### Sexul

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

#### Statutul de fumător

Conform studiilor *in vitro* în care s-au utilizat enzime 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 paliperidona suspensie injectabilă cu eliberare prelungită. O analiză farmacocinetică populațională bazată pe datele obținute cu paliperidonă comprimate cu eliberare prelungită administrate pe cale orală, 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 privind toxicitatea după doze repetate, efectuate cu palmitat de paliperidonă injectabilă intramuscular (forma farmaceutică cu administrare la 1 lună) și cu paliperidonă administrată oral la șobolan și câine a relevat 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 injecției intramusculare. Ocazional s-a observat formarea abceselor.

În studiile privind efectele 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 asupra greutateii la naștere și supraviețuirii progeniturilor. Nu au fost înregistrate efecte embriotoxice sau malformații în urma administrării intramusculare a palmitatului de paliperidonă la femelele de șobolan gestante până la doza maximă (160 mg/kg/zi), echivalentă cu de 4,1 ori nivelul de expunere la om cu doza maximă recomandată de 150 mg. Atunci când au fost administrați la animale gestante, alți antagoniști ai dopaminei au avut efecte negative asupra capacității de învățare și dezvoltării motorii ale progeniturilor.

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). Potențialul carcinogen al palmitatului de paliperidonă injectabil intramuscular a fost evaluat la șobolani. S-a constatat o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a incidenței adenocarcinoamelor glandelor mamare la șobolani femele la doze de 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 administrarea unor doze de 30 și 60 mg/kg/lună, ceea ce reprezintă de 1,2 și de 2,2 ori nivelul de expunere cu doza maximă recomandată la om de 150 mg. Aceste tumori pot fi asociate antagonismului dopaminergic D2 prelungit și hiperprolactinemiei. Relevanța acestor tumori depistate la rozătoare din punct de vedere al riscului de apariție la om este necunoscută.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Polisorbat 20  
Macrogol 4000  
Acid citric monohidrat  
Hidrogenofosfat disodic  
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat  
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**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Seringă preumplută (copolimer pe bază de cicloolefine) cu piston cu opritor și vârf (cauciuc bromobutilic) cu un ac de calibru 22G (0,72 mm x 38,1 mm) și un ac de calibru 23G, (0,64 mm x 25,4 mm).

Fiecare ambalaj conține o 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**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Str. Domnița Ruxandra nr.12, parter, sector 2, București  
România  
Telefon: 021 230 65 24

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14074/2021/01  
14075/2021/01  
14076/2021/01  
14077/2021/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Septembrie 2021

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2021