

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Parnido, 3 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Parnido, 6 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Parnido, 9 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

3 mg: Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 3 mg paliperydonu.

6 mg: Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 6 mg paliperydonu.

9 mg: Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 9 mg paliperydonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 15,7 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

3 mg: Białe do szarobiałych, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z możliwymi nierównościami powierzchni z wytłoczonym napisem „P3” po jednej stronie tabletki. Średnica: około 9 mm.

6 mg: Brązowawożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z możliwymi nierównościami powierzchni z wytłoczonym napisem „P6” po jednej stronie tabletki. Średnica: około 9 mm.

9 mg: Różowawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z możliwymi nierównościami powierzchni z wytłoczonym napisem „P9” po jednej stronie tabletki. Średnica: około 9 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Parnido jest wskazany do leczenia schizofrenii u dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszych.

Parnido jest wskazany do leczenia zaburzeń schizoafektywnych u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Schizofrenia (dorośli)

Zalecana dawka produktu leczniczego Parnido w leczeniu schizofrenii u dorosłych wynosi 6 mg raz na dobę, podawana rano. Nie jest wymagane stopniowe zwiększanie dawki na początku leczenia. U niektórych pacjentów korzystne może być zastosowanie leku w dawkach mniejszych lub większych, w zakresie zalecanych dawek wynoszącym od 3 do 12 mg raz na dobę. Jeśli jest wskazane dostosowanie dawki, należy to zrobić dopiero po przeprowadzeniu oceny stanu klinicznego pacjenta.

Gdy wskazane jest zwiększenie dawki, zaleca się zwiększać ją o 3 mg na dobę, w odstępach czasowych dłuższych niż 5 dni.

Zaburzenia schizoafektywne (dorośli)

Zalecana dawka produktu leczniczego Parnido w leczeniu zaburzeń schizoafektywnych u dorosłych wynosi 6 mg raz na dobę, podawana rano. Nie jest wymagane stopniowe zwiększanie dawki na początku leczenia. U niektórych pacjentów korzystne może być zastosowanie leku w dawkach większych, w zakresie zalecanych dawek wynoszącym od 6 do 12 mg raz na dobę. Jeśli jest wskazane dostosowanie dawki, należy to zrobić dopiero po przeprowadzeniu oceny stanu klinicznego pacjenta. Gdy wskazane jest zwiększenie dawki, zaleca się zwiększać ją o 3 mg na dobę, w odstępach czasowych dłuższych niż 4 dni.

Przestawianie na inne leki przeciwpsychotyczne

Brak zbieranych systematycznie danych dotyczących przestawiania pacjentów z leczenia produktem leczniczym Parnido na inne leki przeciwpsychotyczne. Podczas przestawiania pacjenta na inny lek przeciwpsychotyczny ze względów medycznie uzasadnionych, konieczny jest nadzór lekarza z powodu różnych profili farmakodynamicznych i farmakokinetycznych leków przeciwpsychotycznych.

Pacjenci w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek (≥ 80 ml/min) zalecane dawki są takie same, jak u osób dorosłych z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek może być jednak osłabiona, toteż może się okazać konieczne dostosowanie dawki leku w zależności od wydolności nerek (patrz poniżej - „Zaburzenia czynności nerek”). Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Parnido u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem i z czynnikami ryzyka udaru (patrz punkt 4.4). Nie badano bezpieczeństwa ani skuteczności produktu leczniczego Parnido u pacjentów >65 lat z zaburzeniami schizoafektywnymi.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Paliperydon nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego zalecana jest ostrożność u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 do <80 ml/min) zalecana dawka początkowa wynosi 3 mg raz na dobę. Dawka może być zwiększona do 6 mg w oparciu o odpowiedź kliniczną i tolerancję.

Dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (klirens kreatyniny ≥ 10 do <50 ml/min) zalecana dawka początkowa paliperydonu wynosi 3 mg co drugi dzień, która może być zwiększona do 3 mg raz na dobę po przeprowadzeniu ponownej oceny stanu klinicznego pacjenta. Ponieważ paliperydon nie był badany u pacjentów z klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min, nie jest zalecane stosowanie u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Schizofrenia: Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Parnido w leczeniu schizofrenii u młodzieży w wieku co najmniej 15 lat wynosi 3 mg raz na dobę, podawana rano.

Młodzież o masie ciała <51 kg: maksymalna zalecana dobową dawka produktu leczniczego Parnido wynosi 6 mg.

Młodzież o masie ciała ≥ 51 kg: maksymalna zalecana dobową dawka produktu leczniczego Parnido wynosi 12 mg.

Jeśli jest wskazane dostosowanie dawki, należy to zrobić dopiero po ponownej ocenie stanu klinicznego pacjenta. Gdy wskazane jest zwiększenie dawki, zaleca się zwiększać ją o 3 mg/dobę w

odstępach czasowych dłuższych niż 5 dni. Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności paliperydonu u młodzieży w wieku od 12 do 14 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1, lecz nie ustalono zaleceń dawkowania. Nie ma wskazań do zastosowania produktu leczniczego Parnido u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Zaburzenia schizoafektywne: Nie badano ani nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności paliperydonu w leczeniu zaburzeń schizoafektywnych u pacjentów w wieku od 12 do 17 lat. Nie ma wskazań do stosowania produktu leczniczego Parnido u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Inne szczególne populacje

Nie zaleca się dostosowania dawki produktu leczniczego Parnido ze względu na płeć, rasę czy palenie tytoniu.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Parnido jest przeznaczony do stosowania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem, nie wolno ich żuć, dzielić ani kruszyć. Substancja czynna produktu leczniczego znajduje się w niewchłanialnej otoczce zaprojektowanej tak, aby uwalniać substancję czynną w kontrolowanym tempie. Otoczka tabletki wraz z nierozpuszczalnymi składnikami rdzenia jest wydalana z organizmu; pacjenci nie powinni się niepokoić, jeśli czasami zauważą w kale coś, co wyglądem przypomina tabletkę.

Podawanie produktu leczniczego Parnido należy ustalić w odniesieniu do przyjmowania pokarmów (patrz punkt 5.2). Pacjent powinien zostać pouczony, aby zawsze przyjmować produkt leczniczy Parnido na czczo lub zawsze przyjmować go razem ze śniadaniem. Nie należy zmieniać sposobu przyjmowania na czczo na przyjmowanie razem z posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów z zaburzeniami schizoafektywnymi leczonych paliperydonem należy poddawać ścisłej obserwacji pod kątem ewentualnej zmiany objawów z maniakalnych na depresyjne.

Odstęp QT

Należy zachować ostrożność, gdy paliperydon jest przepisywany pacjentom z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego albo wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym oraz podczas jednoczesnego stosowania innych leków wydłużających odstęg QT.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

W związku ze stosowaniem paliperydonu, zgłaszano występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego (NMS, ang. Neuroleptic Malignant Syndrome) charakteryzującego się hipertermią, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zmianami stanu świadomości i zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy. Dodatkowe objawy kliniczne mogą obejmować: mioglobinurię (rabdomioliza) i ostre zaburzenia czynności nerek. W razie wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na NMS, należy odstawić wszystkie leki przeciwpsychotyczne, w tym produkt leczniczy Parnido.

Dyskinezy późne/objawy pozapiramidowe

Stosowanie leków o właściwościach antagonisty receptora dopaminy wiązało się z rozwojem dyskinez późnych, cechujących się występowaniem rytmicznych ruchów mimowolnych, głównie języka i (lub) mięśni twarzy. W przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych dyskinez

późnych, należy rozważyć odstawienie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego Parnido.

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

Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, w tym paliperydonu, stwierdzano wystąpienie leukopenii, neutropenii i agranulocytozy. Agranulocytozę po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo rzadko (<1/10 000 pacjentów). Pacjenci z istotną klinicznie małą liczbą białych krwinek (WBC, ang. White Blood Cells) lub polekową leukopenią/neutropenią w wywiadzie powinni być monitorowani przez pierwszych kilka miesięcy leczenia. Należy rozważyć odstawienie paliperydonu przy pierwszym objawie klinicznie istotnego zmniejszenia liczby białych krwinek wobec braku innych czynników przyczynowych. Pacjenci ze znaczącą klinicznie neutropenią powinni być starannie monitorowani pod kątem gorączki lub innych przedmiotowych lub podmiotowych objawów zakażenia i natychmiast poddawani leczeniu, jeśli wystąpią takie objawy. U pacjentów z ciężką neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów $<1 \times 10^9/L$) należy przerwać stosowanie paliperydonu, a następnie badać liczbę białych krwinek do czasu powrotu wyniku do normy.

Hiperglikemia i cukrzyca

Podczas leczenia paliperydonem zgłaszano przypadki hiperglikemii, cukrzycy oraz zaostrzenia przebiegu wcześniej występującej cukrzycy. W niektórych przypadkach odnotowano wcześniej wzrost masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Związek z kwasicą ketonową był zgłaszany bardzo rzadko, a ze śpiączką cukrzycową - rzadko. Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej zgodnie z wytycznymi terapii przeciwpsychotycznej. U pacjentów leczonych jakimkolwiek atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, w tym paliperydonem, należy obserwować objawy hiperglikemii (takie jak: polidypsja, poliuria, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą należy regularnie badać, czy nie pogarsza się u nich kontrola glikemii.

Zwiększenie masy ciała

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

Hiperprolaktynemia

Badania hodowli tkankowych wskazują, że prolaktyna może stymulować wzrost komórek nowotworowych w guzach piersi u ludzi. Chociaż nie stwierdzono do tej pory w badaniach klinicznych ani epidemiologicznych wyraźnego związku z podawanymi lekami przeciwpsychotycznymi, należy zachować ostrożność u pacjentów z wywiadem w tym kierunku. Paliperydon należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej guzami prolaktynozależnymi.

Niedociśnienie ortostatyczne

Ze względu na działanie blokujące receptory alfa-adrenergiczne paliperydon może wywoływać u niektórych pacjentów niedociśnienie ortostatyczne.

Na podstawie zebranych danych pochodzących z trzech trwających po 6 tygodni badań z grupą kontrolną placebo, przeprowadzonych z użyciem paliperydonu w ustalonej dawce (3, 6, 9 i 12 mg) stwierdzono niedociśnienie ortostatyczne u 2,5% pacjentów leczonych paliperydonem, w porównaniu do 0,8% u pacjentów otrzymujących placebo. Należy zachować ostrożność podczas stosowania paliperydonu u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (np. niewydolność serca, zawał lub niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia przewodzenia), z chorobą naczyń mózgowych lub zaburzeniami predysponującymi do wystąpienia niedociśnienia (np. odwodnienie i hipowolemia).

Drgawki

Należy zachować ostrożność podczas stosowania paliperydonu u pacjentów z drgawkami w wywiadzie lub z innymi stanami, które mogą obniżać próg drgawkowy.

Możliwość rozwoju niedrożności przewodu pokarmowego

Ze względu na to, że tabletki produktu leczniczego Parnido nie odkształcają się i nie zmieniają w przewodzie pokarmowym swojego kształtu w sposób znaczący, zwykle nie należy podawać produktu leczniczego Parnido pacjentom z istniejącym uprzednio znacznym zwężeniem przewodu pokarmowego (patologicznym lub jatrogennym) ani pacjentom z dysfagią, czy mającym istotne trudności z połykaniem tabletek. Istnieją rzadkie doniesienia o występowaniu objawów niedrożności związanych z przyjmowaniem leków w postaci niezmieniających kształtu produktów o kontrolowanym uwalnianiu u pacjentów ze stwierdzonym zwężeniem w obrębie przewodu pokarmowego. Ze względu na to, że Parnido jest produktem o kontrolowanym uwalnianiu, lek można stosować jedynie u pacjentów, którzy są w stanie połknąć tabletkę w całości.

Stany skróconego czasu pasażu żołądkowo-jelitowego

Stany prowadzące do skrócenia czasu pasażu żołądkowo-jelitowego, np.: choroby związane z przewlekłą ciężką biegunką, mogą skutkować zmniejszonym wchłanianiem paliperydonu.

Zaburzenia czynności nerek

Stężenia paliperydonu w osoczu są zwiększone u osób z zaburzeniami czynności nerek i dlatego może być konieczne dostosowanie dawki u niektórych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2). Brak danych dotyczących pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min. Nie należy stosować paliperydonu u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby (klasa C wg klasyfikacji Child-Pugh). Należy zachować ostrożność, gdy paliperydon jest stosowany u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Nie badano stosowania paliperydonu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem. Przyjmuje się doświadczenia dotyczące rysperydonu jako wiążące również dla paliperydonu.

Umieralność ogólna

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

Reakcje niepożądane dotyczące naczyń mózgowych

W randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo przeprowadzonych w populacji pacjentów z otępieniem, leczonych innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym rysperydonem, aripiprazolem i olanzapiną, obserwowano około 3-krotnie większe ryzyko wystąpienia niepożądanych reakcji dotyczących naczyń mózgowych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Paliperydon powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, z czynnikami ryzyka udaru.

Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego

Zalecając stosowanie paliperydonu pacjentom z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciał Lewy'ego (DLB, ang. Dementia with Lewy Bodies), lekarze powinni rozważyć ryzyko i korzyści ze względu na możliwe zwiększone ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego i możliwą zwiększoną wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne w obu tych grupach pacjentów. Do objawów zwiększonej wrażliwości na leki przeciwpsychotyczne mogą należeć: splątanie, zaburzenie

świadości, niestabilność postawy z częstymi upadkami, które towarzyszą objawom pozapiramidowym.

Priapizm

Donoszono o przypadkach priapizmu wywołanych przez przeciwpsychotyczne produkty lecznicze (w tym rysperydon) stosowane łącznie z lekami o działaniu blokującym receptory alfa-adrenergiczne. Podczas obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano również przypadki priapizmu wywołane przez paliperydon, będący aktywnym metabolitem rysperydonu. Należy poinformować pacjentów, aby zgłosili się pilnie do lekarza, jeśli objawy priapizmu nie ustąpią w ciągu 3-4 godzin.

Regulacja temperatury ciała

Przeciwpsychotycznym produktom leczniczym przypisywano właściwość zakłócania zdolności organizmu do obniżania podstawowej temperatury ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w razie przepisywania paliperydonu pacjentom, u których mogą wystąpić warunki sprzyjające podwyższeniu podstawowej temperatury ciała, np. pacjentom podejmującym intensywny wysiłek fizyczny, narażonym na działanie ekstremalnie wysokich temperatur, przyjmującym jednocześnie leki o działaniu przeciwocholinergicznym lub odwodnionym.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania przeciwpsychotycznych produktów leczniczych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, ang. venous thromboembolism). U pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne często występują nabyte czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, dlatego przed i w trakcie stosowania paliperydonu należy wykryć wszystkie możliwe czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia tej choroby oraz podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze.

Działanie przeciwwymiotne

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

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży należy ściśle kontrolować działanie sedatywne paliperydonu. Zmiana pory przyjmowania może zmniejszyć wpływ sedacji na pacjenta.

Ze względu na możliwy wpływ dłuższej trwającej hiperprolaktynemii na rozwój i dojrzewanie płciowe u młodzieży należy rozważyć regularną kliniczną ocenę stanu endokrynologicznego, w tym pomiary wzrostu, masy ciała, dojrzewania płciowego, miesiączkowania i innych możliwych działań zależnych od prolaktyny.

Podczas leczenia paliperydonem należy również prowadzić regularne badania objawów pozapiramidowych i innych zaburzeń ruchu.

Szczególne zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

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

Zespół IFIS może zwiększać ryzyko powikłań ocznych w trakcie i po zabiegu. Przed zabiegiem trzeba poinformować wykonującego go okulistę o aktualnym lub wcześniejszym przyjmowaniu produktów leczniczych o działaniu antagonistycznym na receptory alfa 1a-adrenergiczne. Nie ustalono

możliwych korzyści z odstawienia leków blokujących receptory alfa 1a przed zabiegiem usunięcia ząbów i należy to rozważyć wobec ryzyka przerwania leczenia przeciwpsychotycznego.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zalecana jest ostrożność podczas przepisywania paliperydonu jednocześnie z lekami wydłużającymi odstęp QT, np.: lekami przeciwartmicznymi klasy IA (np.: chinidyna, dyzopiramid), lekami przeciwartmicznymi klasy III (np.: amiodaron, sotalol), niektórymi lekami przeciwhistaminowymi, niektórymi innymi lekami przeciwpsychotycznymi oraz niektórymi lekami przeciw malarii (np.: meflokina).

Możliwość wpływu paliperydonu na inne leki

Nie należy się spodziewać, aby paliperydon powodował znaczące klinicznie interakcje farmakokinetyczne z lekami metabolizowanymi przez izoenzymy cytochromu P-450. Badania *in vitro* wskazują, że paliperydon nie indukuje aktywności CYP1A2.

Ze względu na zasadniczy wpływ paliperydonu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (patrz punkt 4.8), należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami działającymi ośrodkowo, tj.: anksjolityki, większość leków przeciwpsychotycznych, leki nasenne, opioidy itp., lub z alkoholem.

Paliperydon może antagonizować działanie lewodopy i innych agonistów dopaminy. Jeśli to skojarzenie uważane jest za konieczne, szczególnie w zaawansowanej fazie choroby Parkinsona, należy zastosować najmniejsze skuteczne dawki każdego z leków.

Z powodu możliwości wywoływania niedociśnienia ortostatycznego (patrz punkt 4.4) można obserwować wpływ addycyjny podczas jednoczesnego stosowania paliperydonu z innymi produktami leczniczymi mającymi podobne właściwości np.: innymi lekami przeciwpsychotycznymi, lekami trójpierścieniowymi.

Zaleca się ostrożność, jeśli paliperydon podawany jest z innymi produktami leczniczymi, które obniżają próg drgawkowy (np.: fenotiazynami lub butyrofenonami, kłozapiną, lekami trójpierścieniowymi lub selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), tramadolem, meflokiną, itp.).

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji pomiędzy paliperydonem i litem, jednak interakcja farmakokinetyczna jest mało prawdopodobna.

Jednoczesne podawanie paliperydonu w dawce 12 mg raz na dobę wraz z tabletkami o przedłużonym uwalnianiu zawierającymi sól sodową diwalproinianu (od 500 mg do 2000 mg raz na dobę) nie wpływało na farmakokinetykę walproinianu w stanie stacjonarnym. Jednoczesne podawanie paliperydonu z tabletkami o przedłużonym uwalnianiu zawierającymi sól sodową diwalproinianu zwiększało ekspozycję na paliperydon (patrz poniżej).

Możliwość wpływu innych leków na paliperydon

Wyniki badań *in vitro* wskazują na to, że CYP2D6 i CYP3A4 mogą w minimalnym stopniu uczestniczyć w metabolizmie paliperydonu, lecz nie stwierdzono ani w warunkach *in vitro*, ani *in vivo*, aby te izoenzymy miały istotne znaczenie w metabolizmie paliperydonu. Jednoczesne podawanie paliperydonu z paroksetyną, silnym inhibitorem CYP2D6, nie wykazało znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę paliperydonu. Badania *in vitro* wykazały, że paliperydon jest substratem glikoproteiny P (P-gp).

Jednoczesne stosowanie paliperydonu raz na dobę z karbamazepiną w dawce 200 mg dwa razy na dobę powodowało zmniejszenie o około 37% w stanie stacjonarnym średniej wartości C_{max} i AUC paliperydonu. To zmniejszenie jest spowodowane w znacznej mierze zwiększeniem klirensu nerkowego paliperydonu o 35%, jako prawdopodobny efekt indukcji glikoproteiny P przez karbamazepinę w nerkach. Niewielkie zmniejszenie ilości substancji czynnej wydalanej w postaci niezmiennionej w moczu sugeruje, że istnieje niewielki wpływ na metabolizm z udziałem cytochromu czy biodostępność paliperydonu podczas jednoczesnego stosowania z karbamazepiną. Bardziej znaczące zmniejszenia stężeń paliperydonu w osoczu mogłyby występować po większych dawkach karbamazepiny. W momencie rozpoczęcia podawania karbamazepiny należy ponownie ocenić dawkę paliperydonu i w razie potrzeby ją zwiększyć. Odwrotnie, w momencie odstawienia karbamazepiny, należy ponownie ocenić dawkę paliperydonu i w razie potrzeby ją zmniejszyć. Od 2 do 3 tygodni zajmuje osiągnięcie pełnej indukcji i w podobnym okresie od odstawienia induktora efekt się kończy. Inne produkty lecznicze czy zioła, które są induktorami, np.: ryfampicyna czy dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), mogą mieć podobny wpływ na paliperydon.

Produkty lecznicze wpływające na czas pasażu żołądkowo-jelitowego mogą zaburzać wchłanianie paliperydonu, np.: metoklopramid.

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki paliperydonu 12 mg z tabletkami o przedłużonym uwalnianiu zawierającymi sól sodową diwalproinianu (dwie tabletki 500 mg raz na dobę) spowodowało zwiększenie o ok. 50% wartości C_{max} i AUC paliperydonu. Należy rozważyć zmniejszenie dawki paliperydonu po przeprowadzeniu oceny klinicznej, jeśli jest on podawany jednocześnie z walproinianem.

Jednoczesne stosowanie paliperydonu z rysperydonem

Jednoczesne stosowanie paliperydonu z doustnie podawanym rysperydonem nie jest zalecane, ponieważ paliperydon jest aktywnym metabolitem rysperydonu i to połączenie może prowadzić do dodatkowej ekspozycji na paliperydon.

Jednoczesne stosowanie paliperydonu z lekami psychostymulującymi

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

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania paliperydonu podczas ciąży. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach paliperydon nie wykazywał działania teratogennego, jednak zaobserwowano inne rodzaje szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym paliperydonu), w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) objawów odstawienia o różnym nasileniu, podczas i po porodzie. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane. Paliperydonu nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia podczas ciąży, nie należy dokonywać tego nagle.

Karmienie piersią

Paliperydon przenika do mleka ludzkiego w takiej ilości, że może wpływać na organizm dziecka karmionego piersią, jeśli kobieta karmiąca przyjmuje dawki terapeutyczne leku. Paliperydonu nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

W badaniach nieklinicznych nie zaobserwowano istotnego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Paliperydon może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn z powodu potencjalnego wpływu na układ nerwowy i wzrok (patrz punkt 4.8). Dlatego należy zalecić pacjentom powstrzymanie się od prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn do czasu poznania ich indywidualnej wrażliwości na paliperydon.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych w badaniach klinicznych u dorosłych działań niepożądanych leku należały: ból głowy, bezsenność, sedacja/senność, parkinsonizm, akatyzyja, częstoskurcz, drżenie, dystonia, zakażenie górnych dróg oddechowych, lęk, zawroty głowy, zwiększenie masy ciała, nudności, pobudzenie, zaparcia, wymioty, zmęczenie, depresja, niestrawność, biegunka, suchość w jamie ustnej, ból zębów, ból mięśniowo-szkieletowy, nadciśnienie, astenia, ból pleców, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG i kaszel.

Działania niepożądane przypuszczalnie zależne od dawki to: ból głowy, sedacja/senność, parkinsonizm, akatyzyja, częstoskurcz, dystonia, zawroty głowy, drżenie, zakażenie górnych dróg oddechowych, niestrawność i ból mięśniowo-szkieletowy.

W badaniach zaburzeń schizoafektywnych obserwowano działania niepożądane u większego odsetka pacjentów ze wszystkich grup dawkowania paliperydonu otrzymujących jednocześnie antydepresanty lub stabilizatory nastroju niż u pacjentów leczonych wyłącznie paliperydonem.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Poniżej wymienione są wszystkie działania niepożądane obserwowane u dorosłych w trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, z częstością występowania ustaloną na podstawie badań klinicznych. Przyjęto następujące określenia odnoszące się do częstości występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku				
	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenie dróg moczowych,	zapalenie płuc, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie pęcherza, zakażenie ucha, zapalenie migdałków	zakażenie oka, grzybica paznokci, zapalenie tkanki łącznej, akarioza skórna (pasożytnicze zapalenie skóry)	

		grypa			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			zmniejszenie liczby białych krwinek, trombocytopenia, niedokrwistość, zmniejszenie wartości hematokrytu	agranulocytoza ^c , neutropenia, zwiększenie liczby eozynofili ^c	
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne			hiperprolaktynemia ^a	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ^c , obecność glukozy w moczu	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu	cukrzyca ^d , hiperglikemia, zwiększenie obwodu talii, jadłowstręt, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi	zatrucie wodne, cukrzycowa kwasica ketonowa ^c , hipoglikemia, polidypsja, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	hiper-insulinemia
Zaburzenia psychiczne	bezsenność ^e	mania, pobudzenie, depresja, lęk	zaburzenia snu, stan splątania, zmniejszone libido, anorgazmia, nerwowość, koszmary senne	katatonía, somnambulizm, przytępiiony afekt ^c	
Zaburzenia układu nerwowego	parkinsonizm ^b , akatyzja ^b , sedacja/senność, ból głowy	dystonia ^b , zawroty głowy, dyskineza ^b , drżenie ^b	dyskineza późna, napady drgawkowe ^e , omdlenie, nadpobudliwość psychomotoryczna, zawroty głowy zależne od postawy, zaburzenia koncentracji, dyzartria, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje	złośliwy zespół neuroleptyczny, niedokrwienie mózgu, brak reakcji na bodźce ^c , utrata świadomości, zmniejszony poziom świadomości ^c , śpiączka cukrzycowa ^c , zaburzenia równowagi, nieprawidłowa koordynacja, kiwanie głową ^c	
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie	światłowstręt, zapalenie spojówek, suche oko	jaskra, zaburzenie ruchu gałek ocznych ^c , rotacyjne ruchy gałek ocznych ^c ,	

				zwiększone łzawienie, przekrwienie oczu	
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy, szum w uszach, ból ucha		
Zaburzenia serca		blok przedsionkowo-komorowy, zaburzenia przewodzenia, wydłużenie odstępu QT w EKG, bradykardia, tachykardia	niemiarowość zatokowa, nieprawidłowy zapis EKG, kołatanie serca	migotanie przedsionków, zespół tachykardii ortostatycznej związanej ze zmianą pozycji ciała ^c	
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie	niedociśnienie	zatorowość płucna, zakrzepica żylna, niedokrwienie, udarzenia gorąca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		ból gardła i krtani, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa	duszność, sapanie, krwawienie z nosa	zespół bezdechu śródśennego, hiperwentylacja, zachłystowe zapalenie płuc, przekrwienie dróg oddechowych, dysfonia	zastój krwi w płucach
Zaburzenia żołądka i jelit		ból w jamie brzusznej, uczucie dyskomfortu w jamie ustnej, wymioty, nudności, zaparcia, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, ból zęba	obrzęk języka, zapalenie żołądka i jelit, dysfagia, wzdęcia	zapalenie trzustki ^c , niedrożność jelit, ileus, nietrzymanie stolca, kamienie kałowe ^c , zapalenie warg	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności aminotransferaz	zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	żółtaczka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka	pokrzywka, łysienie, wyprysk, trądzik	obrzęk naczynioruchowy, polekowe wykwity	

				skórne ^c , hiperkeratoza, sucha skóra, rumień, odbarwienie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, łupież	
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łąicznej		ból mięśniowo- szkieletowy, ból pleców, ból stawów	zwiększone stężenie kinazy fosfokreatynowej we krwi, skurcze mięśni, zesztywnienie stawów, obrzęk stawów, osłabienie mięśni, ból szyi	rabdomioliza ^c , nieprawidłowa postawa ciała ^c	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			nietrzymanie moczu, częstomocz, zastój moczu, dysuria		
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy				noworodkowy zespół odstawienia (patrz punkt 4.6) ^c	
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi		brak miesiączki	zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji, zaburzenia miesiączkowania ^e , mlekotok, zaburzenia funkcji seksualnych, ból piersi, dyskomfort piersi	priapizm ^c , opóźnione miesiączkowanie ^c , ginekomastia, obrzęk piersi, powiększenie piersi ^c , wydzielina z piersi, wydzielina z pochwy	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		gorączka, osłabienie (astenia), zmęczenie	obrzęk twarzy, obrzęk ^e , dreszcze, zwiększenie temperatury ciała, nieprawidłowy sposób chodzenia, pragnienie, ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, złe samopoczucie	hipotermia ^c , zmniejszenie temperatury ciała ^c , zespół odstawienia leku ^c , stwardnienie ^c	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			upadek		

^a Patrz poniżej: „Hiperprolaktynemia”.

^b Patrz poniżej: „Objawy pozapiramidowe”.

^c Nie ujawniono w badaniach klinicznych paliperydonu, lecz stwierdzano po wprowadzeniu paliperydonu do obrotu.

^d W podstawowych badaniach z kontrolą placebo cukrzycę zgłaszano u 0,05% osób leczonych paliperydonem w porównaniu do 0% w grupie placebo. Całkowita częstość występowania cukrzycy we wszystkich badaniach klinicznych wyniosła 0,14% u wszystkich osób leczonych paliperydonem.

^e **Bezsenna** obejmuje: trudności z zasypianiem, bezsenność śródnocną; **Napady drgawkowe** obejmują: uogólniony napad toniczno-kloniczny; **Obrzęk** obejmuje: obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk ciastowaty. **Zaburzenia miesiączkowania** obejmują: nieregularne miesiączkowanie, skąpe miesiączkowanie.

Działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania postaci farmaceutycznych rysperydonu
Paliperydon jest czynnym metabolitem rysperydonu, dlatego profile działań niepożądanych tych substancji (w tym zarówno postaci doustnych, jak i postaci we wstrzyknięciach) odpowiadają sobie wzajemnie. Oprócz wyżej wymienionych działań niepożądanych, podczas stosowania produktów rysperydonu stwierdzono następujące działania, które mogą wystąpić podczas stosowania paliperydonu:

Zaburzenia psychiczne: zaburzenia odżywiania związane ze snem

Zaburzenia układu nerwowego: zaburzenia mózgowo-naczyniowe

Zaburzenia oka: zespół wiotkiej tęczówki (śródoperacyjny)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: szmery oddechowe

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Zespół Stevensa-Johnsona/toksyczna nekroliza naskórka

Opis niektórych działań niepożądanych

Objawy pozapiramidowe (EPS)

W badaniach klinicznych schizofrenii nie obserwowano różnicy pomiędzy działaniem placebo a paliperydonem w dawce 3 i 6 mg. W przypadku podawania paliperydonu w dwóch większych dawkach (9 i 12 mg) stwierdzono zależność objawów pozapiramidowych od dawki.

W badaniach zaburzeń schizoafektywnych częstość objawów pozapiramidowych była większa, niż w

przypadku podawania placebo, we wszystkich grupach dawek, bez wyraźnej korelacji z wielkością dawki.

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

Zwiększenie masy ciała

W badaniach klinicznych schizofrenii porównywano odsetek osób spełniających kryterium zwiększenia masy ciała rzędu $\geq 7\%$ i stwierdzono zbliżoną częstość występowania zwiększenia masy ciała w przypadku stosowania paliperydonu w dawce 3 mg i 6 mg w porównaniu z placebo oraz zwiększoną częstość występowania zwiększenia masy ciała w przypadku przyjmowania paliperydonu w dawce 9 mg i 12 mg w porównaniu do placebo.

W badaniach klinicznych zaburzeń schizoafektywnych zwiększenie masy ciała o co najmniej 7% obserwowano u większego odsetka (5%) pacjentów leczonych paliperydonem niż u pacjentów, którym podawano placebo (1%). W badaniach uwzględniających podział na dwie dawki (patrz punkt 5.1) zwiększenie masy ciała o co najmniej 7% wystąpiło u 3% w grupie przyjmującej mniejszą dawkę (3-6 mg), 7% w grupie przyjmującej większą dawkę (9-12 mg) i 1% w grupie przyjmującej placebo.

Hiperprolaktynemia

W badaniach klinicznych schizofrenii obserwowano zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy u 67% pacjentów otrzymujących paliperydon. Działania niepożądane mogące sugerować zwiększenie poziomów prolaktyny (np.: brak miesiączki, mlekotok, zaburzenia miesiączkowania, ginekomastia) były zgłaszane u 2% pacjentów. Maksymalne wartości średniego zwiększenia stężenia prolaktyny w surowicy na ogół obserwowano w 15. dniu leczenia, jednak w punkcie końcowym badania utrzymywały się one na poziomie przekraczającym wartości początkowe.

Efekt klasy terapeutycznej

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych mogą wystąpić: wydłużenie odstępu QT, niemiaryowości komorowe (migotanie komór, częstoskurcz komorowy), nagły niewyjaśniony zgon, zatrzymanie akcji serca i *torsade de pointes*. Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej łącznie z przypadkami zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich – częstość nieznana.

Paliperydon jest czynnym metabolitem rysperydonu. Profil bezpieczeństwa rysperydonu może być analogiczny.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu przeprowadzonym z udziałem pacjentów w podeszłym wieku ze schizofrenią profil bezpieczeństwa leku był zbliżony do profilu obserwowanego u pacjentów młodszych. Nie badano stosowania paliperydonu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem. W badaniach klinicznych niektórych innych atypowych leków przeciwpsychotycznych stwierdzono zwiększone ryzyko zgonu i incydentów naczyniowo-mózgowych (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa w jednym krótkoterminowym badaniu i dwóch długoterminowych badaniach paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przeprowadzonych u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej ze schizofrenią był podobny do stwierdzanego u dorosłych osób. W zbiorczej analizie populacji młodzieży ze schizofrenią (w wieku co najmniej 12 lat, N = 545), którym podawano paliperydon, częstość i rodzaj działań niepożądanych były podobne, jak u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych, które zgłaszano częściej u młodzieży otrzymującej paliperydon niż u dorosłych stosujących ten produkt (i częściej niż u przyjmujących placebo): senność/senna, parkinsonizm, zwiększenie masy ciała, zakażenia górnych dróg oddechowych, akatyzja i drżenie zgłaszane u młodzieży bardzo często ($\geq 1/10$); ból brzucha, mlekotok, ginekomastia, trądzik, dyzartria, zapalenie żołądka i jelit, krwawienie z nosa, zakażenie ucha, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi i zawroty głowy zgłaszane u młodzieży często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Objawy pozapiramidowe (EPS)

W krótkoterminowym badaniu z kontrolą placebo, ze stałą dawką u młodzieży, częstość EPS była większa niż u pacjentów otrzymujących placebo po wszystkich dawkach paliperydonu, ze zwiększającą się częstością po większych dawkach. We wszystkich badaniach u młodzieży, objawy pozapiramidowe były częstsze dla każdej dawki paliperydonu u młodzieży niż u dorosłych.

Zwiększenie masy ciała

W krótkoterminowym badaniu z kontrolą placebo, ze stałą dawką u młodzieży, większy odsetek pacjentów leczonych paliperydonem (6-19% w zależności od dawki) miał zwiększoną masę ciała o $\geq 7\%$ w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (2%). Nie było wyraźnej zależności od dawki. W długoterminowym badaniu trwającym 2 lata, osoby narażone na paliperydon zarówno w fazie podwójnie zaślepionej, jak i otwartej, zgłaszały umiarkowane zwiększenie masy ciała (4,9 kg).

U młodzieży należy oceniać przyrost masy ciała uwzględniając oczekiwany przyrost masy ciała związany ze wzrostem.

Prolaktyna

W otwartym badaniu paliperydonu u młodzieży ze schizofrenią trwającym do 2 lat, częstość zwiększonego stężenia prolaktyny wynosiła 48% u kobiet i 60% u mężczyzn. Działania niepożądane wskazujące na zwiększenie stężenia prolaktyny (np. brak miesiączki, mlekotok, zaburzenia miesiączki, ginekomastia) zgłaszano u 9,3% osób.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Na ogół oczekiwane objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania tj.: senność i senność, tachykardia i niedociśnienie, wydłużenie odstępu QT oraz objawy pozapiramidowe, są skutkiem nasilenia działań farmakologicznych paliperydonu. Po przedawkowaniu zgłaszano częstoskurcz komorowy *torsade de pointes* i migotanie komór. W razie ostrego przedawkowania produktu leczniczego należy uwzględnić możliwość zatrucia wielolekowego.

Oceniając konieczność leczenia i powrotu do zdrowia należy uwzględnić fakt, że produkt ma postać tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Nie istnieje swoista odtrutka na paliperydon. Należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące. Należy udrożnić i utrzymać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić właściwe natlenowanie i wentylację. Należy niezwłocznie rozpocząć obserwację układu sercowo-naczyniowego z uwzględnieniem stałego monitoringu EKG w celu wykrycia potencjalnych zaburzeń rytmu. Niedociśnienie i zapaść krążeniową należy leczyć odpowiednimi środkami, takimi jak podanie dożylnie płynów i (lub) leków o działaniu sympatykomimetycznym. Należy rozważyć podanie węgla aktywnego wraz ze środkiem przeczyszczającym. Jeśli wystąpią ciężkie objawy pozapiramidowe, należy podać leki przeciwcholinergiczne. Należy utrzymywać ścisły nadzór i obserwację, aż do czasu powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psycholeptyki, leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX13.

Produkt leczniczy Parnido zawiera mieszaninę racemiczną (+)- i (-)- paliperydonu.

Mechanizm działania

Paliperydon jest selektywnym czynnikiem blokującym działanie monoamin, którego właściwości farmakologiczne różnią się od właściwości tradycyjnych neuroleptyków. Paliperydon wiąże się silnie z receptorami serotonergicznymi 5-HT₂ oraz dopaminergicznymi D₂. Paliperydon blokuje również receptory adrenergiczne alfa₁ oraz w mniejszym stopniu receptory histaminowe H₁ i receptory adrenergiczne alfa₂. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+)- i (-)- paliperydonu jest zbliżona pod względem jakościowym i ilościowym.

Paliperydon nie łączy się z receptorami cholinergicznymi. Chociaż paliperydon jest silnym antagonistą receptora D₂, co, jak się uważa, łagodzi objawy pozytywne schizofrenii, to słabiej wywołuje katalepsję i osłabia funkcje motoryczne w mniejszym stopniu niż tradycyjne neuroleptyki. Dominujący ośrodkowy antagonizm serotoninowy może zmniejszać skłonność paliperydonu do wywoływania niepożądanych objawów pozapiramidowych.

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

Skuteczność działania paliperydonu w leczeniu schizofrenii określono w trzech wieloośrodkowych, trwających 6 tygodni badaniach z grupą kontrolną przyjmującą placebo, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem osób spełniających kryteria DSM-IV dla schizofrenii. Różne dawki paliperydonu użyte w trzech badaniach wynosiły od 3 mg do 15 mg raz na dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym było zmniejszenie całkowitej punktacji w skali objawów pozytywnych i negatywnych (PANSS, ang. Positive and Negative Syndrome Scale), co pokazano w poniższej tabeli. Skala PANSS jest walidowanym wieloskładnikowym zbiorem składającym się z pięciu czynników określających objawy pozytywne, negatywne, dezorganizację myślenia, niekontrolowaną złość/podniecenie oraz lęk/depresję. Wszystkie badane dawki paliperydonu różniły się od placebo w dniu 4. ($p < 0,05$). Oceniano także drugorzędowe punkty końcowe obejmujące funkcjonowanie indywidualne i społeczne (PSP, ang. Personal and Social Performance) oraz skalę ogólnego wrażenia klinicznego - nasilenia objawów (CGI-S, ang. Clinical Global Impression – Severity). We wszystkich trzech badaniach paliperydon był lepszy od placebo w ocenianych skalach PSP i CGI-S. Skuteczność oceniono także przez obliczenie odpowiedzi na leczenie (określonej jako obniżenie całkowitej punktacji PANSS $\geq 30\%$), jako wtórnego drugorzędowego punktu końcowego.

Badania schizofrenii: Całkowita punktacja skali objawów pozytywnych i negatywnych w schizofrenii (PANSS) – Zmiana od punktu wyjścia do punktu końcowego - LOCF dla badań R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 i R076477-SCH-305: zestaw analiz Intent-to-Treat

	Placebo	Paliperydon 3 mg	Paliperydon 6 mg	Paliperydon 9 mg	Paliperydon 12 mg
R076477-SCH-303 Średnia wyjściowa (SD) Średnia zmiana (SD) Wartość P (w stosunku do placebo) Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (SE)	(N=126) 94,1 (10,74) -4,1 (23,16)		(N=123) 94,3 (10,48) -17,9 (22,23) <0,001 -13,7 (2,63)	(N=122) 93,2 (11,90) -17,2 (20,23) <0,001 -13,5 (2,63)	(N=129) 94,6 (10,98) -23,3 (20,12) <0,001 -18,9 (2,60)
R076477-SCH-304 Średnia wyjściowa (SD) Średnia zmiana (SD) Wartość P (w stosunku do placebo) Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (SE)	(N=105) 93,6 (11,71) -8,0 (21,48)		(N=111) 92,3 (11,96) -15,7 (18,89) 0,006 -7,0 (2,36)		(N=111) 94,1 (11,42) -17,5 (19,83) <0,001 -8,5 (2,35)
R076477-SCH-305 Średnia wyjściowa (SD) Średnia zmiana (SD) Wartość P (w stosunku do placebo) Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (SE)	(N=120) 93,9 (12,66) -2,8 (20,89)	(N=123) 91,6 (12,19) -15,0 (19,61) <0,001 -11,6 (2,35)		(N=123) 93,9 (13,20) -16,3 (21,81) <0,001 -12,9 (2,34)	

Uwaga: Ujemna zmiana punktacji oznacza poprawę. Dla wszystkich 3 badań włączono aktywną kontrolę (olanzapina w dawce 10 mg). LOCF = last observation carried forward (ostatnia obserwacja przeniesiona dalej). Zastosowano wersję 1-7 skali PANSS. Do badania R076477-SCH-305 włączono dawkę 15 mg, lecz wyniki nie są prezentowane, gdyż dawka ta jest większa niż maksymalna zalecana dawka dobową 12 mg.

Badania schizofrenii: Udział pacjentów ze statusem odpowiedzi na leczenie w punkcie końcowym LOCF
Badania R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 i R076477-SCH-305: zestaw analiz Intent-to-Treat

	Placebo	Paliperydon 3 mg	Paliperydon 6 mg	Paliperydon 9 mg	Paliperydon 12 mg
R076477-SCH-303 N Odpowiedź, n (%) Brak odpowiedzi, n (%) Wartość P (w stosunku do placebo)	126 38 (30,2) 88 (69,8) --		123 69 (56,1) 54 (43,9) <0,001	122 62 (50,8) 60 (49,2) 0,001	129 79 (61,2) 50 (38,8) <0,001
R076477-SCH-304 N Odpowiedź, n (%) Brak odpowiedzi, n (%) Wartość P (w stosunku do placebo)	105 36 (34,3) 69 (65,7) --		110 55 (50,0) 55 (50,0) 0,025		111 57 (51,4) 54 (48,6) 0,012
R076477-SCH-305					

N	120	123		123	
Odpowiedź, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)	
Brak odpowiedzi, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)	
Wartość P (w stosunku do placebo)	--	0,001		<0,001	

W długoterminowym badaniu, którego celem była ocena utrzymywania się rezultatów leczenia, w przypadku stosowania paliperydonu opanowanie objawów choroby utrzymywało się istotnie dłużej, a nawrót schizofrenii następował istotnie później, niż w przypadku podawania placebo. Pacjenci, których stan był stabilny podczas stosowania paliperydonu w dawce ustalonej przez 8 tygodni (wielkość dawek wynosiła od 3 do 15 mg raz na dobę) po uprzednim 6-tygodniowym okresie leczenia ostrego epizodu choroby paliperydonem, zostali następnie przydzieleni losowo metodą podwójnie ślepej próby do grupy kontynuującej leczenie paliperydonem lub grupy otrzymującej placebo, aż do czasu nawrotu objawów schizofrenii. Badanie przerwano wcześniej z powodu stwierdzenia skuteczności przez wykazanie znacząco dłuższego czasu do chwili wystąpienia nawrotu choroby u pacjentów leczonych paliperydonem w porównaniu z placebo ($p=0,0053$).

Zaburzenia schizoafektywne

Skuteczność kliniczną paliperydonu w ostrej fazie leczenia objawów psychotycznych i maniakalnych w zaburzeniach schizoafektywnych określono w dwóch badaniach trwających 6 tygodni z grupą kontrolną przyjmującą placebo, bez udziału osób starszych. Osoby biorące udział w badaniu 1) spełniały kryteria DSM-IV zaburzeń schizoafektywnych potwierdzone przez strukturalny wywiad kliniczny pod kątem zaburzeń DSM-IV; 2) uzyskały co najmniej 60 punktów w skali objawów pozytywnych i negatywnych (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) oraz 3) wykazywały nasilenie objawów psychologicznych potwierdzone uzyskaniem co najmniej 16 punktów w skali manii Younga (Young Mania Rating Scale - YMRS) i (lub) skali depresji Hamiltona (Hamilton Rating Scale 21 for Depression - HAM-D 21). Populacja badanych osób obejmowała pacjentów o typach schizoafektywnych dwubiegunowych i depresyjnych. W jednym z badań skuteczność kliniczną określono u 211 osób, którym podawano zmienne dawki paliperydonu (3-12 mg raz na dobę). W drugim badaniu skuteczność kliniczną określono u 203 osób przypisanych do jednej z dwóch grup dawkowania paliperydonu: 6 mg z możliwością redukcji do 3 mg ($n = 105$) oraz 12 mg z możliwością redukcji do 9 mg ($n = 98$) raz na dobę. W obu badaniach wzięły udział osoby, którym podawano paliperydon w monoterapii lub łącznie ze stabilizatorami nastroju i (lub) antydepresantami. Produkt podawano rano, zarówno przed, jak i po posiłku. Skuteczność określono stosując punktację PANSS.

Punkcja PANSS dla grupy leczonej paliperydonem w badaniach z zastosowaniem zmiennej dawki (dawki od 3 do 12 mg/dobę, średnia dawka modalna 8,6 mg/dobę) oraz w grupie otrzymującej większą dawkę paliperydonu w badaniach z zastosowaniem 2 poziomów dawki (12 mg/dobę z możliwością redukcji do 9 mg/dobę) była po 6 tygodniach wyższa niż w grupie otrzymującej placebo. W grupie otrzymującej mniejszą dawkę w badaniach z zastosowaniem 2 poziomów dawki (6 mg/dobę z możliwością redukcji do 3 mg/dobę) punkcja PANSS uzyskana dla paliperydonu nie różniła się w istotny sposób od uzyskanej dla placebo. Dawkę 3 mg otrzymywało zaledwie kilku badanych w obydwu badaniach i nie wykazano skuteczności tej dawki. Statystycznie lepszą poprawę w zakresie objawów manii mierzoną skalą YMRS (drugorzędowa skala oceny skuteczności) obserwowano u pacjentów z grupy otrzymującej zmienną dawkę produktu oraz u pacjentów, którym podawano większą dawkę paliperydonu w drugim badaniu.

Podsumowując wyniki obu badań (zbiorcze dane z badań) należy stwierdzić, że paliperydon, podawany zarówno w monoterapii, jak i łącznie ze stabilizatorami nastroju i (lub) antydepresantami, przyniósł poprawę dotyczącą objawów psychotycznych i maniakalnych zaburzeń schizoafektywnych w punkcie końcowym w stosunku do placebo. Jednak ogólnie efekty w odniesieniu do skali PANSS i YMRS uzyskane w monoterapii przewyższały te występujące w przypadku jednoczesnego podawania antydepresantów i (lub) stabilizatorów nastroju. Ponadto, w zbiorczej populacji paliperydon nie był skuteczny w odniesieniu do objawów psychotycznych u pacjentów jednocześnie otrzymujących stabilizatory nastroju i antydepresanty, lecz grupa ta była mało liczna (30 badanych w grupie

paliperydonu i 20 badanych w grupie placebo). Dodatkowo, w badaniu SCA-3001 w populacji ITT efekt działania na objawy psychotyczne mierzony skalą PANSS był mniej wyraźny i nie osiągnął znamienności statystycznej u pacjentów jednocześnie otrzymujących stabilizatory nastroju i (lub) antydepresanty. Nie wykazano w tych badaniach wpływu paliperydonu na objawy depresyjne, ale takie działanie paliperydonu wykazano w długoterminowym badaniu dla paliperydonu w postaci długodziałających wstrzyknięć (opisanym niżej w tym punkcie).

Analiza podgrup uczestników badań nie wykazała różnic wrażliwości na produkt w zależności od płci, wieku i regionu geograficznego. Liczba danych była zbyt mała, aby można było zbadać różnice w działaniu w zależności od rasy. Skuteczność oceniano także za pomocą obliczenia odpowiedzi na leczenie (definiowanej jako zmniejszenie punktacji całkowitej PANSS $\geq 30\%$ oraz punktacji CGI-C ≤ 2), jako drugorzędowy punkt końcowy.

Badania zaburzeń schizoafektywnych: Główny parametr skuteczności, całkowita punktacja skali objawów pozytywnych i negatywnych (PANSS) z badań R076477-SCA-3001 oraz R076477-SCA-3002: zestaw analiz Intent-to-Treat				
	Placebo	Paliperydon mniejsza dawka (3-6 mg)	Paliperydon większa dawka (9-12 mg)	Paliperydon zmienna dawka (3-12 mg)
R076477-SCA-3001	(N=107)	(N=105)	(N=98)	
Średnia wyjściowa (SD)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Średnia zmiana (SD)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
Wartość P (w stosunku do placebo)		0,187	0,003	
Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (SE)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
R076477-SCA-3002	(N=93)			(N=211)
Średnia wyjściowa (SD)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Średnia zmiana (SD)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
Wartość P (w stosunku do placebo)				<0,001
Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (SE)				-13,5 (2,63)

Uwaga: Ujemna zmiana w punktacji oznacza poprawę. LOCF = last observation carried forward (ostatnia obserwacja przeniesiona dalej).

Badania zaburzeń schizoafektywnych: Drugorzędowy parametr skuteczności, odsetek pacjentów ze statusem odpowiedzi na leczenie w punkcie końcowym LOCF. Badania R076477-SCA-3001 i R076477-SCA-3002: zestaw analiz Intent-to-Treat				
	Placebo	Paliperydon mniejsza dawka (3-6 mg)	Paliperydon większa dawka (9-12 mg)	Paliperydon zmienna dawka (3-12 mg)
R076477-SCA-3001				
N	107	104	98	
Odpowiedź, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Brak odpowiedzi, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
Wartość P (w stosunku do placebo)	--	0,008	0,001	
R076477-SCA-3002				
N	93			210

Odpowiedź, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Brak odpowiedzi, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
Wartość P (w stosunku do placebo)	--			0,046

Odpowiedź na leczenie określona jako zmniejszenie całkowitej punktacji PANSS $\geq 30\%$ i punktacji CGI-C ≤ 2 w stosunku do wartości początkowych

W długoterminowym badaniu mającym ocenić trwałość działania wykazano, że paliperydon w postaci długodziałających wstrzyknień był znacząco bardziej skuteczny niż placebo w utrzymaniu kontroli objawów i wydłużeniu czasu do nawrotu objawów psychiatrycznych, maniakalnych i depresyjnych w zaburzeniach schizofrenicznych. Po skutecznym leczeniu ostrego epizodu psychiatrycznego lub zaburzeń nastroju przez 13 tygodni i okresie stabilizacji trwającym kolejne 12 tygodni z zastosowaniem paliperydonu w postaci długodziałających wstrzyknień (dawki w zakresie od 50 mg do 150 mg), kontynuowano badanie przez 15 miesięcy w podwójnie ślepej fazie oceniającej zapobieganie nawrotom. Pacjentów przydzielono w niej losowo do grupy kontynuującej przyjmowanie paliperydonu w postaci długodziałających wstrzyknień albo do grupy otrzymującej placebo do czasu wystąpienia nawrotu objawów schizofrenicznych. W badaniu wykazano znacząco dłuższy czas do nawrotu u pacjentów leczonych paliperydonem w postaci długodziałających wstrzyknień w porównaniu z placebo ($p < 0,01$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań paliperydonu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przebiegu leczenia zaburzeń schizofrenicznych. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

Nie ustalono skuteczności paliperydon w leczeniu schizofrenii u młodzieży w wieku od 12 do 14 lat.

Skuteczność paliperydonu u młodzieży ze schizofrenią (paliperydon N = 149, placebo N = 51) oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z kontrolą placebo, 6-tygodniowym badaniu ze stałą dawką w zależności od masy ciała w zakresie od 1,5 mg/dobę do 12 mg/dobę. Badane osoby były w wieku od 12-17 lat i spełniały kryteria schizofrenii wg DSM-IV. Skuteczność oceniano z zastosowaniem skali PANSS. Badanie to wykazało skuteczność paliperydonu w grupie młodzieży ze schizofrenią stosującej średnią dawkę. Wtórna analiza dawki wykazała skuteczność dawek 3 mg, 6 mg i 12 mg podawanych raz na dobę.

Badanie schizofrenii u młodzieży: R076477-PSZ-3001: zestaw analiz Intent-to-Treat 6-tygodni, stała dawka, kontrola placebo. Punkt końcowy LOCF zmiana z punktu początkowego				
	Placebo N=51	Paliperydon Mała dawka 1,5 mg N=54	Paliperydon Średnia dawka 3 lub 6 mg* N=48	Paliperydon Duża dawka 6 lub 12 mg** N=47
Zmiana w punktacji PANSS				
Średnia początkowa (SD)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Średnia zmiana (SD)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
Wartość P (w stosunku do placebo)		0,508	0,006	0,086
Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (SE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
Analiza odpowiedzi na leczenie				

Odpowiedź, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Brak odpowiedzi, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
Wartość P (w stosunku do placebo)		0,479	0,001	0,043

Odpowiedź na leczenie określona jako zmniejszenie całkowitej punktacji PANSS w porównaniu do wartości początkowych o $\geq 20\%$

Uwaga: ujemna zmiana punktacji wskazuje na poprawę. LOCF = last observation carried forward (ostatnia obserwacja przeniesiona dalej).

* Grupa średniej dawki: 3 mg u osób < 51 kg, 6 mg u osób ≥ 51 kg

**Grupa dużej dawki: 6 mg u osób < 51 kg, 12 mg u osób ≥ 51 kg

Skuteczność paliperydonu w zakresie zmiennych dawek od 3 mg/dobę do 9 mg/dobę u młodzieży (w wieku 12 lat i starszych) ze schizofrenią (paliperydon N = 112, aripiprazol N = 114) oceniano także w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z aktywną kontrolą, które obejmowało 8-tygodniową, podwójnie zaślepioną ostrą fazę oraz 18-tygodniową, podwójnie zaślepioną fazę podtrzymującą. Zmiany całkowitej punktacji PANSS z wartości wyjściowych do Tygodnia 8 i Tygodnia 26 były liczbowo podobne w grupach paliperydonu i aripiprazolu. Ponadto, różnice odsetków pacjentów wykazujących $\geq 20\%$ poprawę całkowitej punktacji PANSS w Tygodniu 26 pomiędzy obiema grupami były liczbowo podobne.

Badanie schizofrenii u młodzieży: R076477-PSZ-3003: zestaw analiz Intent-to-Treat, 26-tygodni, zmienna dawka, aktywna kontrola. Punkt końcowy LOCF zmiana z punktu początkowego		
	Paliperydon 3-9 mg N=112	Aripiprazol 5-15 mg N=114
Zmiana punktacji PANSS punkt końcowy w fazie ostrej, w tygodniu 8		
Średnia początkowa (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Średnia zmiana (SD)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
Wartość P (w stosunku do aripiprazolu)	0,935	
Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (SE)	0,1 (1,83)	
Zmiana punktacji PANSS punkt końcowy w tygodniu 26		
Średnia początkowa (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Średnia zmiana (SD)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
Wartość P (w stosunku do aripiprazolu)	0,877	
Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (SE)	-0,3 (2,20)	
Analiza odpowiedzi na leczenie punkt końcowy w tygodniu 26		
Odpowiedź, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Brak odpowiedzi, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
Wartość P (w stosunku do aripiprazolu)	0,444	

Odpowiedź definiowana jako zmniejszenie całkowitej punktacji PANSS w porównaniu do wartości początkowych o $\geq 20\%$

Uwaga: ujemna zmiana punktacji wskazuje na poprawę. LOCF = last observation carried forward (ostatnia obserwacja przeniesiona dalej).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka paliperydonu po jego podaniu jest proporcjonalna do dawki w zakresie zalecanych dawek klinicznych.

Wchłanianie

Po podaniu pojedynczej dawki paliperydon wykazuje stopniowo zwiększającą się szybkość uwalniania substancji, co pozwala, aby stężenia paliperydonu w osoczu zwiększały się w sposób ciągły, aż do momentu osiągnięcia wartości maksymalnej (C_{max}) w okresie około 24 godzin od podania leku. W przypadku dawkowania paliperydonu raz na dobę stężenia w stanie stacjonarnym paliperydonu uzyskuje się u większości osób w ciągu 4-5 dni.

Paliperydon jest aktywnym metabolitem rysperydonu. Charakterystyka uwalniania paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu cechuje się minimalnymi fluktuacjami wartości największych i najmniejszych w porównaniu z obserwowanymi po podawaniu rysperydonu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (wskaźnik fluktuacji wynoszący 38% w porównaniu z 125%).

Bezwzględna biodostępność paliperydonu po podaniu doustnym wynosi 28% (90% CI między 23%-33%).

Podawanie paliperydonu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu ze standardowym wysokokalorycznym, bogatym w tłuszcz posiłkiem zwiększa wartość C_{max} oraz AUC (pole pod krzywą) paliperydonu o 50-60% w porównaniu do podawania na czczo.

Dystrybucja

Paliperydon ulega szybkiej dystrybucji. Pozorna objętość dystrybucji leku wynosi 487 l. Paliperydon wiąże się z białkami osocza w 74%, głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 i albuminą.

Metabolizm i eliminacja

W tydzień po podaniu pojedynczej dawki doustnej 1 mg paliperydonu znakowanego ^{14}C w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, 59% dawki zostało wydalone z moczem w postaci niezmienionej, co wskazuje na to, że paliperydon nie jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Około 80% podanej dawki radioaktywnej wykryto w moczu, a 11% w kale. *In vivo* zidentyfikowano 4 szlaki metaboliczne, lecz żaden z nich nie odpowiadał za metabolizm więcej niż 6,5% dawki: dealkilacja, hydroksylacja, dehydrogenacja i odłączenie benzizoksazolu. Chociaż wyniki badań *in vitro* wskazują na pewną rolę CYP2D6 i CYP3A4 w procesach metabolicznych paliperydonu, w warunkach *in vivo* nie ma dowodów na to, że izoenzymy te mają istotne znaczenie w metabolizmie leku.

Analizy farmakokinetyki dotyczącej populacji wskazują na brak dostrzegalnej różnicy klirensu paliperydonu po podaniu leku między osobami metabolizującymi substraty CYP2D6 w stopniu znacznym i niewielkim. Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wykazały, że paliperydon nie hamuje w znaczącym stopniu metabolizmu leków metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450, w tym CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji paliperydonu wynosi około 23 godzin.

Badania *in vitro* wykazały, że paliperydon jest substratem P-gp i hamuje w nieznacznym stopniu P-gp w dużych stężeniach. Brak danych *in vivo*. Nie jest też znane znaczenie kliniczne tego faktu.

Populacje specjalne

Zaburzenia czynności wątroby

Paliperydon nie jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. W badaniu przeprowadzonym z udziałem osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg klasyfikacji Child-Pugh) stężenia paliperydonu w osoczu były zbliżone do stężeń leku u osób zdrowych. Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa

C wg klasyfikacji Child-Pugh).

Zaburzenia czynności nerek

Eliminacja paliperydonu ulegała zmniejszeniu wraz z osłabieniem czynności nerek. Całkowity klirens paliperydonu był zmniejszony u osób z zaburzeniem czynności nerek o 32% w przypadku łagodnych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] = 50 do <80 ml/min), o 64% w przypadku umiarkowanych (CrCl = 30 do <50 ml/min) i o 71% w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek (CrCl = <30 ml/min). Średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji paliperydonu wynosił 24, 40 i 51 godzin – odpowiednio u osób z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z 23 godzinami u osób z prawidłową czynnością nerek (CrCl $\geq$ 80 ml/min).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane uzyskane w badaniu farmakokinetyki u pacjentów w podeszłym wieku ($\geq$ 65 lat, n = 26) wskazują na to, że klirens paliperydonu po podaniu w stanie stacjonarnym był o 20% mniejszy w porównaniu z klirensiem u pacjentów dorosłych (w wieku 18-45 lat, n = 28). Jednak nie stwierdzono wyraźnego wpływu wieku w analizie farmakokinetyki leku w populacji obejmującej osoby chore na schizofrenię po wprowadzeniu poprawki dla zależnego od wieku zmniejszenia wartości CrCl.

Młodzież

Układowa ekspozycja na paliperydon u młodzieży (w wieku co najmniej 15 lat) była porównywalna jak u osób dorosłych. U młodzieży o masie ciała <51 kg stwierdzano ekspozycję o 23% większą niż u młodzieży o masie ciała $\geq$ 51 kg. Wiek sam w sobie nie wpływał na ekspozycję na paliperydon.

Rasa

Analiza farmakokinetyki w populacji nie ujawniła istnienia jakichkolwiek zależnych od rasy różnic farmakokinetyki paliperydonu po podaniu.

Płeć

Pozorny klirens paliperydonu po podaniu jest o około 19% mniejszy u kobiet niż u mężczyzn. Fakt ten w dużej mierze można wyjaśnić różnicą masy mięśniowej ciała oraz klirensu kreatyniny u kobiet i u mężczyzn.

Palenie tytoniu

Na podstawie wyników badań *in vitro* przeprowadzonych z wykorzystaniem ludzkich enzymów wątrobowych stwierdzono, że paliperydon nie jest substratem dla CYP1A2; zatem palenie nie powinno mieć wpływu na farmakokinetykę paliperydonu. Analiza farmakokinetyki w populacji ujawniła nieznacznie mniejszą ekspozycję na paliperydon u osób palących w porównaniu do niepalących. Jednak jest mało prawdopodobne, aby ta różnica miała znaczenie kliniczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności wielokrotnych dawek paliperydonu u szczurów i psów wykazały skutki głównie farmakologiczne, takie jak sedacja i efekty związane z działaniem prolaktyny na gruczoły piersiowe i narządy płciowe. Paliperydon nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików. W badaniach reprodukcji u szczurów z zastosowaniem rysperydonu, który jest w znacznym stopniu przekształcany do paliperydonu u szczurów i ludzi, obserwowano zmniejszenie masy urodzeniowej i przeżywalności potomstwa. Podawanie ciężarnym zwierzętom innych leków z grupy antagonistów dopaminy, wywierało niekorzystny wpływ na uczenie się i rozwój ruchowy u potomstwa. Paliperydon nie był genotoksyczny w zestawie testów. W badaniach oceniających karcynogenność doustnie podanego rysperydonu u szczurów i myszy obserwowano zwiększenie częstości występowania gruczolaków przysadki mózgowej (myszy), hormonalnie czynnych gruczolaków trzustki (szczury) i gruczolaków gruczołu piersiowego (oba gatunki). Występowanie tych nowotworów może być związane z przedłużonym działaniem antagonistycznym względem receptorów dopaminowych D₂ i

hiperprolaktynemią. Nie jest znane znaczenie tego działania rakotwórczego u gryzoni w odniesieniu do ryzyka u ludzi.

W trwającym 7 tygodni badaniu toksycznego wpływu u młodych szczurów otrzymujących doustne dawki paliperydonu do 2,5 mg/kg/dobę, odpowiadające klinicznym ekspozycjom (na podstawie AUC), nie stwierdzono wpływu na rozwój, dojrzewanie płciowe ani zdolność do rozrodu. Paliperydon nie wpływał na rozwój neurobehawioralny u samców w dawkach do 2,5 mg/kg/dobę. W dawkach 2,5 mg/kg/dobę u samic obserwowano wpływ na uczenie się i pamięć. Nie stwierdzano tego wpływu po odstawieniu terapii. W trwającym 40 tygodni badaniu toksycznego wpływu u młodych psów otrzymujących doustne dawki rysperydonu (który jest intensywnie metabolizowany do paliperydonu) do 5 mg/kg/dobę, stwierdzano wpływ na dojrzewanie płciowe, wzrost kości długich oraz gęstość mineralną kości udowej przy ekspozycjach przekraczających 3 razy ekspozycję kliniczną na podstawie AUC.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Makrogol

Butylohydroksytoluen (E 321)

Powidon (K 30)

Sodu chlorek

Celuloza mikrokryształiczna

Magnezu stearynian

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Hydroksypropyloceluloza

Celulozy octan

Otoczka

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Glikol propylenowy (E 1520)

Żelaza tlenek żółty (E 172) – *tylko dla tabletek 6 mg*

Żelaza tlenek czerwony (E 172) – *tylko dla tabletek 9 mg*

Tusz

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Glikol propylenowy (E 1520)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium): 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

3 mg: pozwolenie nr 24889

6 mg: pozwolenie nr 24890

9 mg: pozwolenie nr 24891

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.08.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1.09.2021 r.