

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Палиперидон Тева 75 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
Paliperidone Teva 75 mg prolonged-release suspension for injection

Палиперидон Тева 100 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
Paliperidone Teva 100 mg prolonged-release suspension for injection

Палиперидон Тева 150 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
Paliperidone Teva 150 mg prolonged-release suspension for injection

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20210227/28/29
Разрешение №	67807-9, 06-03-2024
BG/MA/MP	67807-9, 12-03-2024
Одобрение №	67807-9, 12-03-2024

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Палиперидон Тева 75 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 117 mg палиперидонов палмитат (*paliperidone palmitate*) в 0,75 ml, еквивалентен на 75 mg палиперидон (*paliperidone*).

Палиперидон Тева 100 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 156 mg палиперидонов палмитат (*paliperidone palmitate*) в 1 ml, еквивалентен на 100 mg палиперидон (*paliperidone*).

Палиперидон Тева 150 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 234 mg палиперидонов палмитат (*paliperidone palmitate*) в 1,5 ml, еквивалентен на 150 mg палиперидон (*paliperidone*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване (инжекция с удължено освобождаване).
Бяла до почти бяла суспензия. Суспензията е с неутрално pH (приблизително 7,0).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Палиперидон Тева е показан за поддържащо лечение на шизофрения при възрастни пациенти, стабилизирани с палиперидон или рисперидон.

При избрани възрастни пациенти с шизофрения и предходно повлияване от перорален палиперидон или рисперидон, палиперидон може да се използва без предварително стабилизиране с перорално лечение, ако психотичните симптоми са леки до умерени и е необходимо инжекционно лечение с продължително действие.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчва се лечението с Палиперидон Тева да започне с доза от 150 mg на ден - вижте от лечението и 100 mg една седмица по-късно (ден 8-ми), като и двете дози се прилагат в делтоидния мускул, за да се достигнат бързо терапевтични концентрации (вж. точка 5.2).



Третата доза трябва да се приложи един месец след втората начална доза. Препоръчителната месечна поддържаща доза е 75 mg; някои пациенти може да се повлияват по-добре при по-ниски или по-високи дози в рамките на препоръчителния диапазон от 25 до 150 mg в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента и/или ефикасността. При пациенти с наднормено тегло или затлъстяване може да са необходими дози в горния диапазон (вж. точка 5.2). След втората начална доза, месечните поддържащи дози могат да се прилагат или в делтоидния, или в седалищния мускул.

Коригирането на поддържащата доза може да се извършва ежемесечно. При коригиране на дозата трябва да се вземат предвид свойствата за удължено освобождаване на Палиперидон Тева (вж. точка 5.2), тъй като пълният ефект на поддържащите дози може да не се прояви в продължение на няколко месеца.

Преминаване от перорален палиперидон с удължено освобождаване или перорален рисперидон към Палиперидон Тева

Лечението с Палиперидон Тева трябва да започне съгласно описанието в началото на точка 4.2 по-горе. По време на поддържащото лечение с месечни дози Палиперидон Тева при пациентите, стабилизирани преди това на различни дози палиперидон таблетки с удължено освобождаване, при инжектиране може да се постигне сходна експозиция на палиперидон в стационарно състояние. Поддържащите дози Палиперидон Тева, необходими за постигане на сходна експозиция в стационарно състояние са показани както следва:

Дози палиперидон таблетки с удължено освобождаване и Палиперидон Тева, необходими за постигане на сходна експозиция на палиперидон в стационарно състояние по време на поддържащото лечение	
Предшестваща доза палиперидон таблетки с удължено освобождаване	Палиперидон Тева инжекция
3 mg дневно	25-50 mg месечно
6 mg дневно	75 mg месечно
9 mg дневно	100 mg месечно
12 mg дневно	150 mg месечно

Предшестващите перорален палиперидон или перорален рисперидон могат да се спрат при започване на лечението с Палиперидон Тева. Някои пациенти може да се чувстват по-добре при постепенното спиране на лечението. При някои пациенти, които преминават от по-високи перорални дози палиперидон (напр. 9-12 mg дневно) към инжекции Палиперидон Тева в седалищния мускул, плазмената експозиция през първите 6 месеца след преминаването може да е по-ниска. Ето защо като алтернатива може да се обмисли инжектиране в делтоидния мускул през първите 6 месеца.

Преминаване от рисперидон за инжекционно приложение с продължително действие към Палиперидон Тева

При преминаване на пациентите от рисперидон за инжекционно приложение с продължително действие лечението с Палиперидон Тева трябва да започне като се замести следващата планирана инжекция. След това приложението на Палиперидон Тева трябва да се продължи на месечни интервали. Не е необходимо използването на едноседмична начална схема, включваща интрамускулно инжекционно приложение (ден 1-ви, съответно ден 8-ми), както е описано в точка 4.2 по-горе. При пациентите, стабилизирани преди това на различни дози рисперидон за инжекционно приложение с продължително действие, по време на поддържащо лечение с месечни дози Палиперидон Тева може да се постигне сходна експозиция на палиперидон в стационарно състояние, както следва:



Дози на рисперидон за инжекционно приложение с продължително действие и Палиперидон Тева, необходими за постигане на сходна експозиция на палиперидон в стационарно състояние	
Предшестваща доза рисперидон за инжекционно приложение с продължително действие	Палиперидон Тева инжекция
25 mg на всеки 2 седмици	50 mg месечно
37,5 mg на всеки 2 седмици	75 mg месечно
50 mg на всеки 2 седмици	100 mg месечно

Спирането на антипсихотичните лекарствени продукти трябва да се извърши в съответствие със съответната лекарствена информация. Ако се прекрати лечението с Палиперидон Тева, трябва да се вземат предвид свойствата му за удължено освобождаване. Периодично трябва да се преценява необходимостта от продължаване приема на лекарствени продукти за лечение на екстрапирамидни симптоми (ЕПС).

Пропуснати дози

За да се избегне пропускане на дози

Препоръчва се втората начална доза Палиперидон Тева да се прилага една седмица след първата доза. За да се избегне пропускане на доза, втората доза може да се приложи на пациентите 4 дни преди или след едноседмичния (ден 8-ми) времеви интервал. Препоръчва се също така третата и следващите инжекции да се прилагат всеки месец след началната схема. За да се избегне пропускане на месечната доза, на пациентите могат да се поставят инжекции до 7 дни преди или след времето за месечна инжекция.

Ако се пропусне планираната дата за втората инжекция Палиперидон Тева (ден 8-ми $\pm$ 4 дни), препоръчителното повторно започване на лечението зависи от продължителността на времето, изминало от поставяне на първата инжекция на пациента.

Пропусната втора начална доза (< 4 седмици от първата инжекция)

Ако след поставяне на първата инжекция са изминали по-малко от 4 седмици, тогава на пациента трябва да се постави възможно най-скоро втората инжекция от 100 mg в делтоидния мускул. Третата инжекция Палиперидон от 75 mg трябва да се приложи или в делтоидния, или в седалищния мускул 5 седмици след първата инжекция (независимо от времето на поставяне на втората инжекция). След това трябва да се спазва нормалният месечен цикъл на инжекциите или в делтоидния, или в седалищния мускул в доза от 25 mg до 150 mg според индивидуалната поносимост на пациента и/или ефикасността.

Пропусната втора начална доза (4–7 седмици от първата инжекция)

Ако са изминали 4 до 7 седмици след първата инжекция Палиперидон Тева, лечението се възобновява с две инжекции от 100 mg по следния начин:

1. инжекция в делтоидния мускул възможно най-скоро,
2. друга инжекция в делтоидния мускул една седмица по-късно,
3. възобновяване на нормалния месечен цикъл на инжекциите в доза от 25 mg до 150 mg или в делтоидния, или в седалищния мускул според индивидуалната поносимост на пациента и/или ефикасността.

Пропусната втора начална доза (> 7 седмици от първата инжекция)

Ако са изминали повече от 7 седмици след първата инжекция Палиперидон Тева, дозировката трябва да започне, както е описано по-горе в препоръчителното първоначално лечение с Палиперидон Тева.

Пропуснати месечни поддържащи дози (1 месец до 6 седмици)

След започване на лечението препоръчителният цикъл на инжектиране на Палиперидон Тева е ежемесечно. Ако са изминали по-малко от 6 седмици след последната инжекция, тогава възможно най-скоро трябва да се приложи предходната доза, чрез която пациентът е стабилизирал, последвана от инжектиране на месечни интервали.



Пропусната месечна поддържаща доза (> 6 седмици до 6 месеца)

Ако са изминали повече от 6 седмици след последната инжекция Палиперидон Тева, се препоръчва следното:

За пациенти, стабилизирани с дози от 25 до 100 mg

1. инжекция в делтоидния мускул възможно най-скоро със същата доза, на която пациентът е бил стабилизирани преди това
2. друга инжекция в делтоидния мускул (със същата доза) една седмица по-късно (ден 8-ми)
3. възобновяване на нормалния месечен цикъл на инжекциите или в делтоидния, или в седалищния мускул в доза от 25 mg до 150 mg според индивидуалната поносимост на пациента и/или ефикасността

За пациенти, стабилизирани със 150 mg

1. инжекция в делтоидния мускул възможно най-скоро с доза 100 mg
2. друга инжекция в делтоидния мускул една седмица по-късно (ден 8-ми) с доза 100 mg
3. възобновяване на нормалния месечен цикъл на инжекциите или в делтоидния, или в седалищния мускул в доза от 25 mg до 150 mg според индивидуалната поносимост на пациента и/или ефикасността

Пропусната месечна поддържаща доза (> 6 месеца)

Ако са изминали повече от 6 месеца след последната инжекция Палиперидон Тева, лечението трябва да започне с дозировка, както е описано по-горе при първоначално препоръчителната начална доза на Палиперидон Тева.

Специални популации

Старческа възраст

Ефикасността и безопасността при пациенти в старческа възраст > 65 години не са установени.

По принцип, препоръчителната доза Палиперидон Тева за пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция е същата като тази за по-млади възрастни пациенти с нормална бъбречна функция. Тъй като при пациентите в старческа възраст обаче бъбречната функция може да е намалена, може да е необходимо коригиране на дозата (вж. „Бъбречно увреждане“ по-долу относно препоръките при пациенти с бъбречно увреждане).

Бъбречно увреждане

Палиперидон не е систематично проучван при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). При пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 50 до < 80 ml/min) се препоръчва започване на лечението с Палиперидон Тева с доза от 100 mg на ден 1-ви и 75 mg една седмица по-късно, като и двете дози се прилагат в делтоидния мускул. Препоръчителната месечна поддържаща доза е 50 mg в диапазон от 25 до 100 mg според поносимостта на пациента и/или ефикасността.

Палиперидон Тева не се препоръчва за употреба при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min) (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане въз основа на опита с перорален палиперидон. Тъй като не са провеждани проучвания на палиперидон при пациенти с тежко чернодробно увреждане, при тези пациенти се препоръчва повишено внимание (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на палиперидон при деца и юноши < 18 години не са установени. Липсват данни.



Начин на приложение

Палиперидон Тева е предназначен само за интрамускулно приложение. Не трябва да се прилага по друг начин. Трябва да се инжектира бавно, дълбоко в делтоидния или седалищния мускул. Всяка инжекция трябва да се поставя от медицински специалист. Трябва да се прилага като единична инжекция. Дозата не трябва да се прилага разделена на отделни инжекции.

Всяка от началните дози на ден 1-ви и ден 8-ми трябва да се приложи в делтоидния мускул, за да се постигнат бързо терапевтични концентрации (вж. точка 5.2). След втората начална доза, месечните поддържащи дози могат да се прилагат или в делтоидния, или в седалищния мускул. Преминаването от седалищния към делтоидния мускул (и обратното) трябва да се обсъди в случай на болка на мястото на инжектиране, ако дискомфортът на мястото на инжектиране не се понася добре (вж. точка 4.8). Препоръчва се също така редуване на лявата и дясната страна (вж. по-долу).

За указания относно употребата и работата с Палиперидон Тева вижте листовката за пациента (информация, предназначена за медицински или здравни специалисти).

Приложение в делтоидния мускул

Препоръчителният размер игла за приложение на началните и поддържащите дози Палиперидон Тева в делтоидния мускул се определя в зависимост от теглото на пациента. При пациентите ≥ 90 kg се препоръчва $1\frac{1}{2}$ -инчовата игла 22G (38,1 mm x 0,72 mm). При пациентите < 90 kg се препоръчва 1-инчовата игла 23G (25,4 mm x 0,64 mm). Инжекциите в делтоидния мускул трябва да се редуват между двата делтоидни мускула.

Приложение в седалищния мускул

Препоръчителният размер игла за приложение на поддържащите дози Палиперидон Тева в седалищния мускул е $1\frac{1}{2}$ инча, 22G (38,1 mm x 0,72 mm). Приложението трябва да се извършва в горния външен квадрант на седалищната област. Инжекциите в седалищния мускул трябва да се редуват между двата седалищни мускула.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към рисперидон или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употреба при пациенти в остро състояние на възбуда или тежко психотично състояние

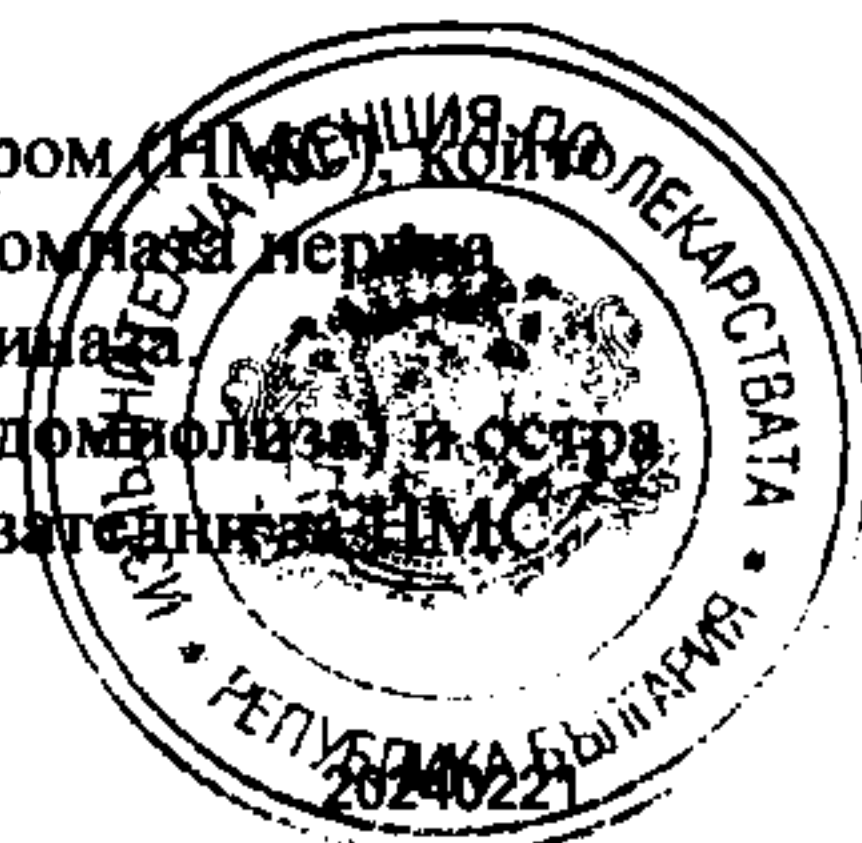
Палиперидон Тева не трябва да се използва за овладяване на остри възбудни състояния или тежки психотични състояния, когато се налага незабавен контрол на симптомите.

QT интервал

Необходимо е повишено внимание, когато се предписва палиперидон на пациенти с установени сърдечно-съдови заболявания или с фамилна анамнеза за удължен QT интервал, както и при едновременна употреба с други лекарства, за които се смята, че удължават QT интервала.

Невролептичен малигнен синдром

При прием на палиперидон има съобщения за невролептичен малигнен синдром (НМС), който се характеризира с хипертермия, мускулна скованост, нестабилност на автономната нервна система, променено съзнание и повишени нива на серумната креатинфосфокиназа. Допълнителните клинични признаци могат да включват миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациент развие признаци или симптоми, показващи НМС,



приемът на палиперидон трябва да се прекрати.

Тардивна дискинезия/екстрапирамидни симптоми

Лекарствени продукти, които са допаминови рецепторни антагонисти се свързват с индуциране на тардивна дискинезия, която се характеризира с ритмични, неволеви движения предимно на езика и/или лицето. При поява на признаци и симптоми на тардивна дискинезия трябва да се обсъди спиране на всички антипсихотици, включително и на палиперидон.

Необходимо е повишено внимание при пациенти, получаващи едновременно психостимуланти (напр. метилфенидат) и палиперидон, тъй като могат да възникнат екстрапирамидни симптоми при коригиране на дозата на едното или и на двете лекарства. Препоръчва се постепенно спиране на лечението със стимуланти (вж. точка 4.5).

Левкопения, неутропения и агранулоцитоза

Случаи на левкопения, неутропения и агранулоцитоза се съобщават след употребата на палиперидон. За агранулоцитоза се съобщава много рядко ($< 1/10\,000$ пациенти) по време на постмаркетингово наблюдение. Пациенти с анамнеза за клинично значим нисък брой бели кръвни клетки или индуцирана от лекарства левкопения/неутропения трябва да бъдат наблюдавани през първите няколко месеца на терапията и трябва да се обмисли прекратяване на Палиперидон Тева при първите признаци на клинично значимо понижаване на броя на левкоцитите в отсъствие на други причинно-следствени фактори. Пациенти с клинично значима неутропения трябва да бъдат внимателно наблюдавани за повишена температура или други симптоми или признаци на инфекция и да бъдат лекувани веднага, ако се появят такива симптоми или признаци. Пациенти с тежка неутропения (абсолютен брой на неутрофилите $< 1 \times 10^9/l$) трябва да прекратят използването на Палиперидон Тева и броят на белите кръвни клетки трябва да се проследява до тяхното възстановяване.

Реакции на свръхчувствителност

По време на постмаркетинговия опит рядко се съобщават анафилактични реакции при пациенти, които преди това са понасяли добре перорален рисперидон или перорален палиперидон (вж. точки 4.1 и 4.8).

Ако възникнат реакции на свръхчувствителност, преустановете прилагането на Палиперидон Тева; предприемете общи поддържащи мерки, както е клинично уместно и наблюдавайте пациента до отзвучаване на признаците и симптомите (вж. точки 4.3 и 4.8).

Хипергликемия и захарен диабет

По време на лечение с палиперидон се съобщава за случаи на хипергликемия, захарен диабет и обостряне на съществуващ диабет, включително за диабетна кома и кетоацидоза. Препоръчва се подходящо клинично наблюдение в съответствие с приетите ръководства за лечение с антипсихотици. Пациентите на лечение с палиперидон, трябва да бъдат наблюдавани за симптоми на хипергликемия (например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет трябва редовно да се проследяват за влошаване на глюкозния контрол.

Повишаване на теглото

При употреба на палиперидон се съобщава за значително повишаване на теглото. Теглото трябва редовно да се проследява.



Употреба при пациенти с пролактин-зависими тумори

Проучванията с тъканни култури показват, че клетъчният растеж при тумори на гърдата при човека вероятно е стимулиран от пролактин. Независимо че при клинични и епидемиологични изпитвания до момента не е доказана ясна връзка с прилагането на антипсихотици, се препоръчва повишено внимание при пациентите със съответната анамнеза. Палиперидон трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с вече съществуващ тумор, който може да е пролактин-зависим.

Ортостатична хипотония

Палиперидон може да индуцира ортостатична хипотония при някои пациенти поради блокиране на алфа-рецепторите. На базата на сборни данни от три плацебо контролирани, 6-седмични изпитвания с фиксирана доза перорален палиперидон (3, 6, 9, и 12 mg), се съобщава за ортостатична хипотония от 2,5% от участниците лекувани с палиперидон в сравнение с 0,8% от участниците на плацебо. Палиперидон трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с установено сърдечносъдово заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда или исхемия, проводни нарушения), мозъчносъдова болест или състояния, които предразполагат пациента към хипотония (напр. дехидратация и хиповолемия).

Гърчове

Палиперидон трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гърчове или други състояния, които потенциално снижават гърчовия праг.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане плазмените концентрации на палиперидон са повишени, поради което се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане. Палиперидон не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min) (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Няма данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C). Препоръчва се повишено внимание, ако палиперидон се използва при такива пациенти.

Пациенти в старческа възраст с деменция

Палиперидон не е проучван при пациенти в старческа възраст с деменция. Палиперидон трябва да се използва с повишено внимание при пациенти в старческа възраст с деменция, при които има рискови фактори за инсулт.

Опитът с рисперидон, цитиран по-долу, се смята за валиден и за палиперидон.

Обща смъртност

В мета-анализ на 17 контролирани клинични изпитвания, пациенти в старческа възраст с деменция, лекувани с други атипични антипсихотици включително рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин са с повишен риск от смъртност в сравнение с плацебо. Сред лекуваните с рисперидон смъртността е 4% в сравнение с 3,1% за плацебо.

Мозъчносъдови нежелани реакции

Приблизително трикратно повишен риск от мозъчносъдови нежелани реакции са наблюдавани при рандомизирани плацебо-контролирани клинични изпитвания на популацията пациенти с деменция, лекувани с някои атипични антипсихотици включително рисперидон, арипипразол и оланзапин. Механизмът за този повишен риск е неизвестен.



Болест на Паркинсон и деменция с телца на Lewy

Лекарите трябва да преценят рисковете спрямо ползите, когато предписват палиперидон на пациенти с болест на Паркинсон или деменция с телца на Lewy (ДТЛ), тъй като и при двете групи може да има повишен риск от невролептичен малигнен синдром, както и от повишена чувствителност към антипсихотици. Проявите на тази повишена чувствителност могат да включват обърканост, замъглено съзнание, постурална нестабилност с чести падания в допълнение към екстрапирамидни симптоми.

Приапизъм

Съобщават се случаи за индуциране на приапизъм от антипсихотични лекарствени продукти (включително рисперидон), блокери на алфа-адренергичните рецептори. По време на постмаркетинговото наблюдение се съобщава за приапизъм и при перорален палиперидон, който е активният метаболит на рисперидон. Пациентите трябва да бъдат информирани незабавно да потърсят медицинска помощ, ако този приапизъм не отзвучи до 4 часа.

Регулиране на телесната температура

Нарушаването на способността на организма да понижава телесната температура се свързва с антипсихотичните лекарствени продукти. Препоръчват се подходящи грижи при предписване на палиперидон на пациенти, изложени на условия, които могат да допринесат за повишаване на телесната температура, напр. усилена физическа дейност, излагане на прекомерна горещина, приемане на съпътстващи лекарства с антихолинергично действие или при дехидратирани пациенти.

Венозен тромбоемболизъм

Има съобщения за случаи на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при прием на антипсихотични лекарствени продукти. Тъй като пациенти лекувани с антипсихотици често имат придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори за ВТЕ трябва да бъдат идентифицирани преди и по време на лечението с палиперидон и да се вземат превантивни мерки.

Антиеметичен ефект

Антиеметичен ефект е наблюдаван при предклинични проучвания с палиперидон. Този ефект, ако настъпи при хора, може да маскира признаците и симптомите на предозиране с някои лекарства или на състояния като чревна обструкция, синдром на Reye и тумор в мозъка.

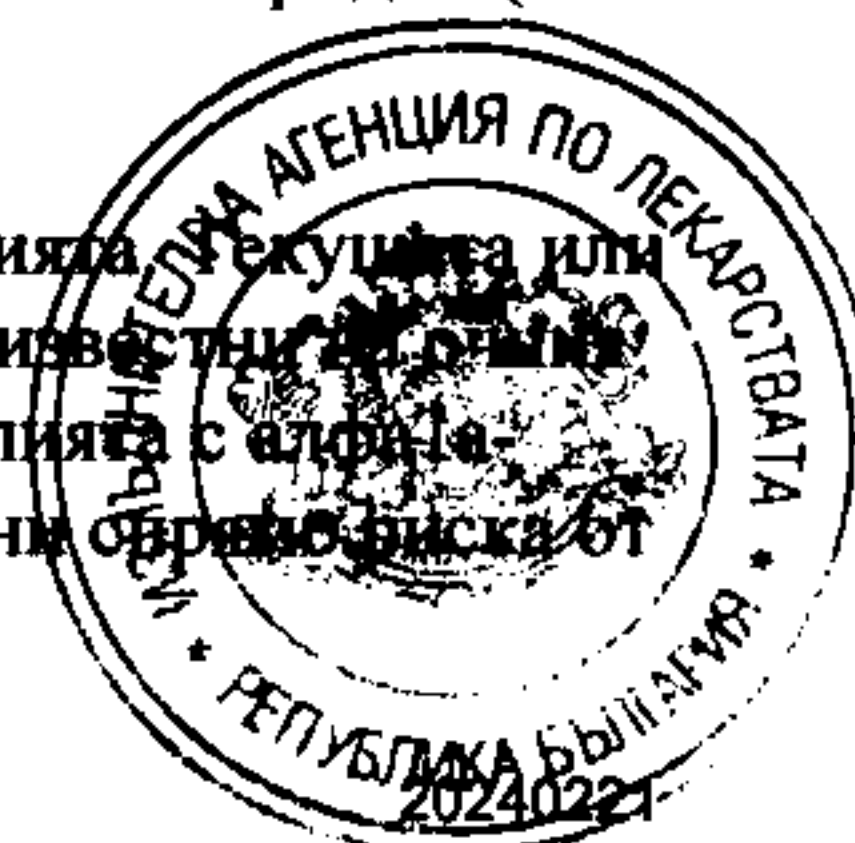
Приложение

Трябва да се внимава, за да се избегне случайното инжектиране на Палиперидон Тева в кръвоносен съд.

Интраоперативен флопи ирис синдром (ИФИС)

Интраоперативен флопи ирис синдром (ИФИС) е наблюдаван по време на операция на катаракта при пациенти лекувани с алфа1а-адренергични антагонисти като палиперидон (вж. точка 4.8).

ИФИС може да повиши риска от очни усложнения по време и след операцията. Ако се наблюдава ИФИС предишна употреба на алфа1а-адренергични антагонисти трябва да бъдат известни на очен хирург преди операцията. Потенциалната полза от прекратяването на терапията с алфа1а-адренергични блокери преди операция на катаракта не е установена и трябва да се прецени спрямо риска от спиране на терапията с антипсихотици.



Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Препоръчва се повишено внимание, когато се предписва палиперидон едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала, напр. клас IA антиаритмици (напр. хинидин, дизопирамид) и клас III антиаритмици (напр. амиодарон, соталол), някои антихистамини, някои други антипсихотици и някои антималярийни средства (напр. мефлохин). Този списък е ориентиран и не е изчерпателен.

Потенциал на Палиперидон Тева да повлиява други лекарствени продукти

Не се очаква палиперидон да причинява клинично значими фармакокинетични взаимодействия с лекарства, които се метаболизират от цитохром P-450 изоензимите.

Като се имат предвид основните ефекти на палиперидон върху централната нервна система (ЦНС) (вж точка 4.8), палиперидон трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с други централно действащи лекарствени продукти, напр. анксиолитици, повечето антипсихотици, хипнотици, опиати и др. или алкохол.

Палиперидон може да антагонизира ефекта на леводопа и други допаминови агонисти. Ако тази комбинация се смята за необходима, особено в терминалния стадий на болестта на Паркинсон, трябва да се предписва най-ниската ефективна доза от всяко лекарство.

Поради потенциала за индуциране на ортостатична хипотония (вж. точка 4.4), може да се наблюдава адитивен ефект, когато палиперидон се прилага с други терапевтични средства, които имат такъв потенциал, напр. други антипсихотици, трициклични антидепресанти.

Препоръчва се повишено внимание, ако палиперидон се комбинира с други лекарства, за които е известно, че понижават гърчовия праг (т.е. фенотиазини или бутирофенони, трициклични антидепресанти или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), трамадол, мефлохин и др.).

Едновременното приложение на перорален палиперидон таблетки с удължено освобождаване в стационарно състояние (12 mg веднъж дневно) с дивалпроекс натрий таблетки с удължено освобождаване (500 mg до 2 000 mg веднъж дневно) не оказва ефект върху фармакокинетиката на валпроат в стационарно състояние.

Не е провеждано проучване за взаимодействие между палиперидон и литий, но все пак е малко вероятно да има фармакокинетично взаимодействие.

Потенциал на други лекарствени продукти да повлияват Палиперидон Тева

Проучвания *in vitro* показват, че CYP2D6 и CYP3A4 могат да имат минимално участие в метаболизма на палиперидон, но няма индикации, нито *in vitro*, нито *in vivo*, че тези изоензими играят значима роля в метаболизма на палиперидон. Едновременното приложение на перорален палиперидон с пароксетин, мощен инхибитор на CYP2D6, не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на палиперидон.

Едновременното приложение на перорален палиперидон с удължено освобождаване веднъж дневно с карбамазепин 200 mg два пъти дневно води до понижение от приблизително 31% в средните стойности в равновесно състояние на C_{max} и AUC на палиперидон. Това понижение е



предизвикано в значителна степен от повишение на бъбречния клирънс на палиперидон с 35%, вероятно като резултат от индукцията на бъбречния Р-гр от карбамазепин. Едно минимално понижение на количеството активно вещество, екскретирано в непроменен вид в урината, показва, че едновременното прилагане на карбамазепин има малък ефект върху CYP метаболизма или бионаличността на палиперидон. По-значително намаление на плазмените концентрации на палиперидон може да настъпи с по-високи дози карбамазепин. При започване на терапия с карбамазепин, дозата на Палиперидон Тева трябва да бъде преоценена и повишена, ако е необходимо. И обратно, при прекратяване на карбамазепин, дозата на Палиперидон Тева трябва да бъде преоценена и понижена, ако е необходимо.

Едновременното приложение на единични дози перорален палиперидон таблетки с удължено освобождаване 12 mg с дивалпроекс натрий таблетки с удължено освобождаване (две таблетки от 500 mg веднъж дневно) води до увеличаване на C_{max} и AUC на палиперидон с приблизително 50%, което вероятно се дължи на увеличената перорална абсорбция. Тъй като не се наблюдава ефект върху системния клирънс, не се очаква клинично значимо взаимодействие между дивалпроекс натрий таблетки с удължено освобождаване и палиперидон интрамускулна инжекция. Не са провеждани проучвания за това взаимодействие с Палиперидон Тева.

Едновременна употреба на Палиперидон Тева с рисперидон или с перорален палиперидон

Тъй като палиперидон е основният активен метаболит на рисперидон се изисква повишено внимание при едновременното приложение на палиперидон с рисперидон или с перорален палиперидон за продължителен период от време. Данните за безопасност при употребата на палиперидон с други антипсихотици са ограничени.

Едновременна употреба на Палиперидон Тева с психостимуланти

Едновременната употреба на психостимуланти (напр. метилфенидат) с палиперидон може да доведе до екстрапирамидни симптоми при промяна на едната или и на двете терапии (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на палиперидон по време на бременност. Интрамускулно инжектираният палиперидонов палмитат и перорално приложеният палиперидон не са тератогенни в проучвания при животни, но са наблюдавани други видове репродуктивна токсичност (вж точка 5.3). При новородени, изложени на палиперидон по време на третото тримесечие на бременността има риск от нежелани реакции, включително екстрапирамидни и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност след раждане. Има съобщения за възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или хранителни разстройства. Следователно, новородените трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Палиперидон Тева не трябва да се използва по време на бременност освен в случаите на категорична необходимост.

Кърмене

При приложение в терапевтични дози при кърмачки, палиперидон се екскретира в кърмата до степен, при която има вероятност за поява на ефекти при кърмачето. Палиперидон Тева трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Не са наблюдавани значими ефекти в неклинични проучвания.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Палиперидон може да повлияе в малка или умерена степен способността за шофиране и работата с машини поради потенциалните ефекти върху нервната система и зрението, като седация, сомнолентност, синкоп, замъглено зрение (вж. точка 4.8). Затова пациентите трябва да се съветват да не шофират и работят с машини докато не стане известна тяхната индивидуална чувствителност към Палиперидон Тева.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

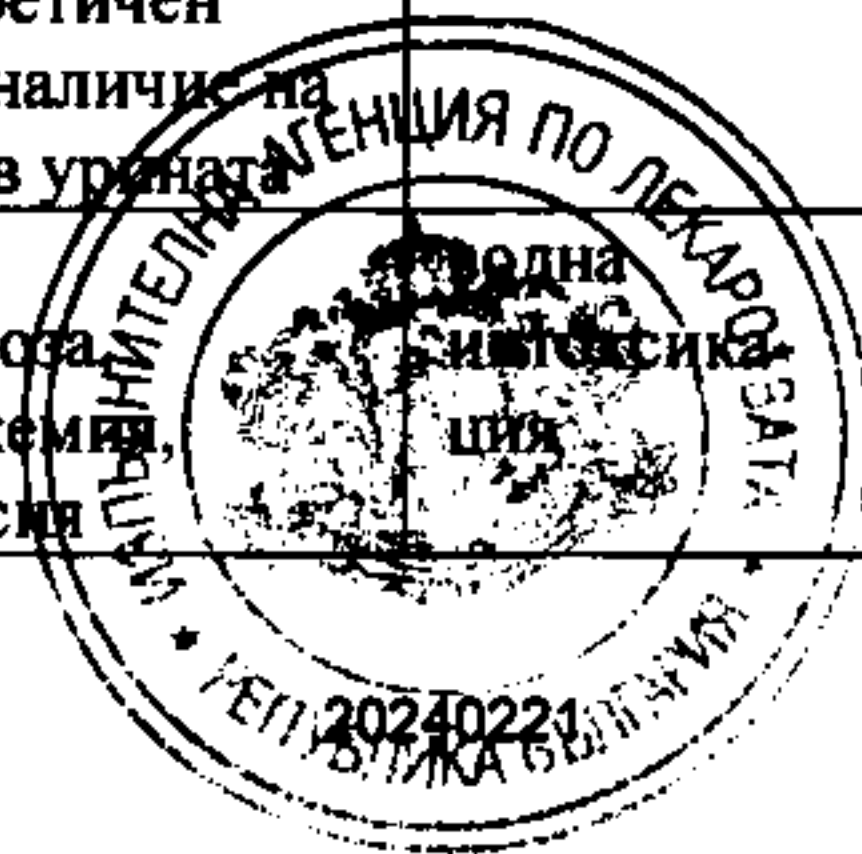
Обобщен профил на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при клинични проучвания са инсомния, главоболие, безпокойство, инфекции на горните дихателни пътища, реакция на мястото на инжектиране, паркинсонизъм, повишаване на телото, акатизия, възбуда, седация/сомнолентност, гадене, констипация, замайване, мускулно-скелетна болка, тахикардия, тремор, абдоминална болка, повръщане, диария, умора и дистония. От тези НЛР акатизия и седация/сомнолентност изглежда са дозозависими.

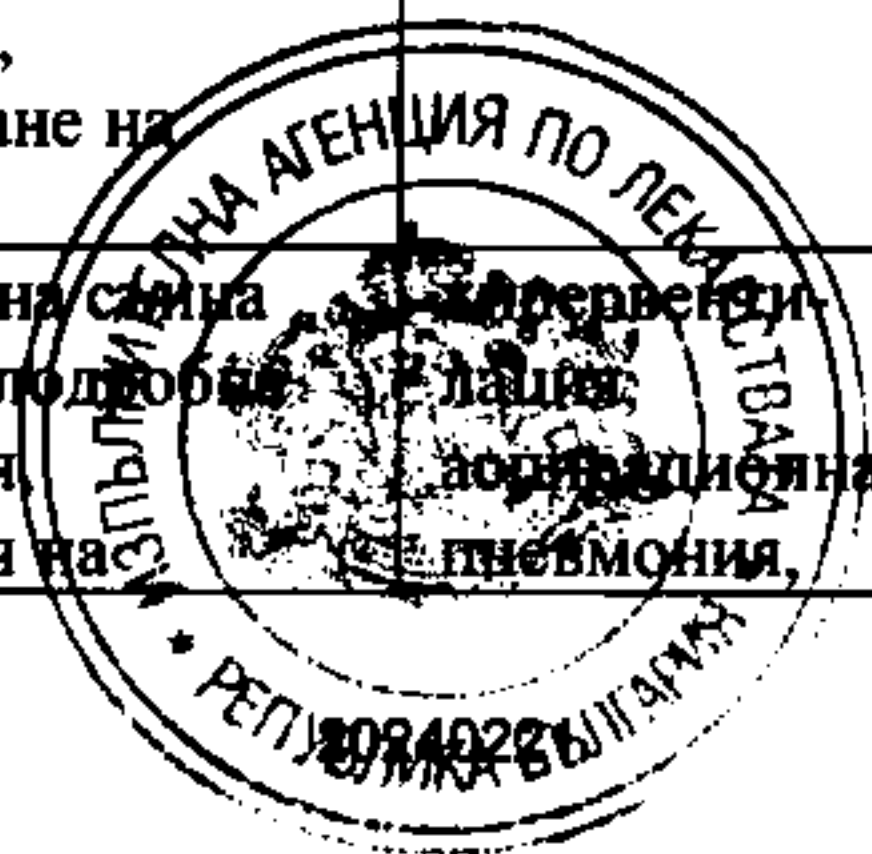
Табличен списък на нежелани реакции

По-долу са изброени всички нежелани реакции, съобщени с палиперидон по категория на честотата, изчислена от клиничните изпитвания с палиперидонов палмитат. Използвани са следните термини и честоти: *много често* ($\geq 1/10$), *често* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), *нечесто* ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), *редки* ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), *много редки* ($< 1/10\,000$), и *с неизвестна честота* (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция				
	Честота				
	Много често	Често	Нечесто	Редки	С неизвестна честота ^a
Инфекции и инфестации		инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища, грип	пневмония, бронхит, инфекция на дихателните пътища, синусит, цистит, ушна инфекция, тонзилит, онихомикоза, целулит, подкожен абсцес	очна инфекция, акародерматит	
Нарушения на кръвта и лимфната система			намален брой бели кръвни клетки, анемия	неутропения, тромбоцитопения, повишен брой на еозинофилиите	агранулоцитоза
Нарушения на имунната система			свръхчувствителност		анафилактична реакция
Нарушения на ендокринната система		хиперпролактинемия ^b		неадекватна секреция на антидиуретичен хормон, наличие на глюкоза в урината	
Нарушения на метаболизма и храненето		хипергликемия, повишаване на телото, понижаване на	захарен диабет ^d , хиперинсулинемия, увеличен апетит,	диабетна кетоацидоза, хипогликемия, полидипсия	



		теглото, намален апетит	анорексия, увеличени триглицериди в кръвта, увеличен холестерол в кръвта		
Психични нарушения	безсъние ^c	възбуда, депресия, тревожност	разстройство на съня, мания, намалено либидо, нервност, кошмари	кататония, състояние на обърканост, сомнамбулизъм, притъпени емоции, анорғазмия	хранително разстройство, свързано със съня
Нарушения на нервната система		паркинсонизъм ^c , акатизия ^c , седация/сънливост, дистония ^c , замаяност, дискинезия ^c , тремор, главоболие	тардивна дискинезия, синкоп, психомоторна хиперактивност, постурална замаяност, нарушено внимание, дизартрия, дисгеузия, хипоестезия, парестезия	невролептичен малигнен синдром, мозъчна исхемия, неотговаряща на стимули, загуба на съзнание, потиснато ниво на съзнание, конвулсии ^c , нарушено равновесие, абнормна координация, титубация на главата	диабетна кома
Нарушения на очите			замъглено зрение, конюнктивит, сухота в очите	глаукома, нарушение в движението на очите, въртене на очите, фотофобия, повишено сълъзене, очна хиперемия	флопи ирис синдром (интраоперативен)
Нарушения на ухото и лабиринта			световъртеж, тинитус, болка в ушите		
Сърдечни нарушения		тахикардия	атриовентрикуларен блок, проводни нарушения, удължен QT интервал на електрокардиограмата, синдром на постурална ортостатична тахикардия, брадикардия, абнормна електрокардиограма, палпитации	предсърдно мъждене, синусова аритмия	
Съдови нарушения		хипертония	хипотония, ортостатична хипотония,	белодробна емболия, венозна тромбоза, зачервяване на лицето	исхемия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		кашлица, запушване на носа	диспнея, фаринголарингеална болка, епистаксис	синдром на сънна апнея, белодробна конгестия, конгестия на	хипервентиляционна пневмония,



				дихателните пътища, хрипове, хриптене	дисфония
Стомашно- чревни нарушения		коремна болка, повръщане, гадене, запек, диария, диспепсия, зъбобол	абдоминален дискомфорт, гастроентерит, дисфагия, сухота в устата, флатуленция	панкреатит, чревна обструкция, подуване на езика, фекална инконтиненция, фекалом, хейлит	илеус
Хепатобили- арни нарушения		повишени стойности на трансаминазите	повишени стойности на гама- глутамилтранс- феразата, повишени стойности на чернодробните ензими		жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			уртикария, сърбеж, обрив, алопеция, екзема, суха кожа, еритема, акне	лекарствен обрив, хиперкератоза, себореен дерматит, пърхот	синдром на Stevens- Johnson/ токсична епидермална некролиза, ангиоедем, промяна в цвета на кожата
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан		мускулно- скелетна болка, болка в гърба, артралгия	повишени стойности на креатин фосфокиназата в кръвта, мускулни спазми, скованост на ставите, мускулна слабост	рабдомиолиза ^c , подуване на ставите	необичайна стойка
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			незадържане на урина, полакиурия, дизурия	задържане на урина	
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период					синдром на отнемане при новородено- то (вж. точка 4.6)
Нарушения на възпроизводи- телната система и гърдата		аменорея	еректилна дисфункция, нарушена еякулация, менструални нарушения ^c , гинекомастия, галакторея, сексуална дисфункция, болка в гърдата	приапизъм, дискомфорт в гърдата, уголемяване на гърдите, набъбване на гърдите, вагинално течение	
Общи нарушения и ефекти на		пирексия, астения, умора, реакции на	лицев оток, оток ^c , повишена телесна	хипотермия, втрисане, жакда, синдром на	понижена температура



мястото на приложение		мястото на инжектиране	температура, абнормна походка, гръдна болка, дискомфорт в гърдите, неразположение, индурация	отнемане на лекарството, абсцес на мястото на инжектиране, целулит на мястото на инжектиране, киста на мястото на инжектиране, хематом на мястото на инжектиране	некроза на мястото на инжектиране, язва на мястото на инжектиране
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			падане		

- ^a Честотата на тези нежелани реакции е определена като категория „с неизвестна честота“, защото не са наблюдавани в клинични проучвания на палиперинон палмитат. Те са получени или от спонтанни постмаркетингови съобщения и честотата им не може да бъде определена или са установени от данните от клинични изпитвания и/или постмаркетингови съобщения на рисперидон (всички лекарствени форми) или перорален палиперинон.
- ^b Вижте по-долу „Хиперпролактинемия“.
- ^c Вижте по-долу „Екстрапирамидни симптоми“.
- ^d В плацебо-контролирани изпитвания случаи на захарен диабет се съобщават при 0,32% от пациентите, лекувани с палиперинон, в сравнение с 0,39% в групата на плацебо. Общата честота от всички клинични изпитвания е 0,65% от всички пациенти, лекувани с палиперинон палмитат.
- ^e **Инсомния включва:** затруднено заспиване, повърхностен сън. **Конвулсия включва:** припадък grand mal; **Едем включва:** генерализиран едем, периферен едем, мек едем. **Менструално нарушение (включва:** закъснение на менструацията, нередовна менструация, олигоменорея.

Нежелани реакции, наблюдавани с лекарствени форми на рисперидон

Палиперинон е активен метаболит на рисперидон и затова профилите на нежеланите реакции на тези съединения (включително перорални и инжекционни форми) са взаимосвързани.

Описание на избрани нежелани реакции

Анафилактична реакция

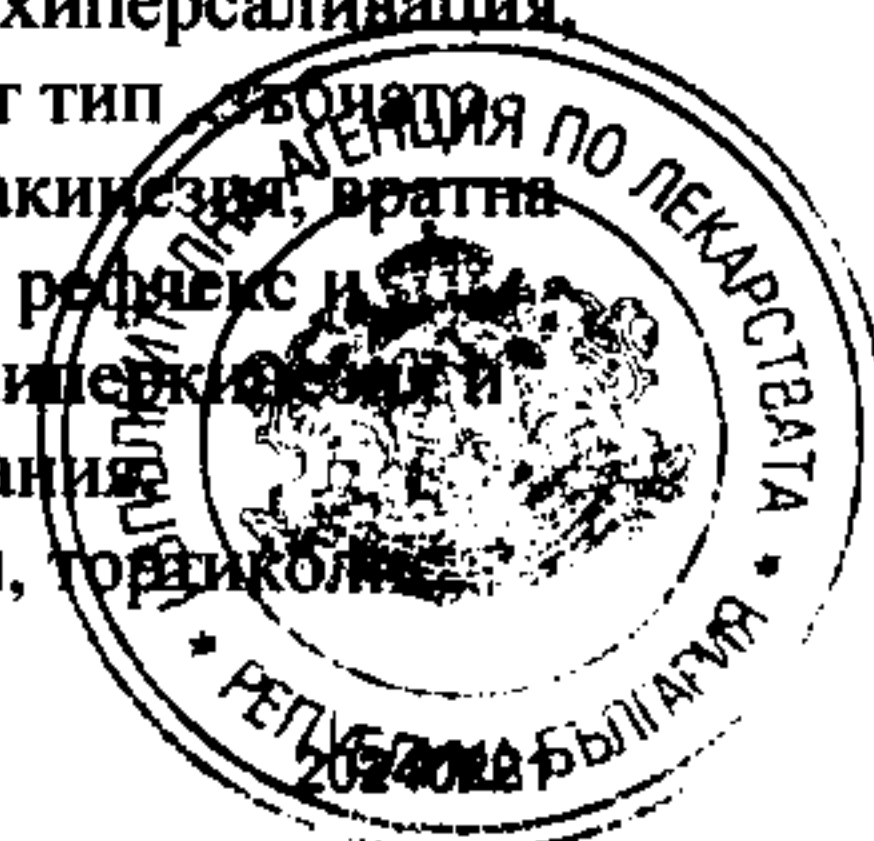
По време на постмаркетинговия опит рядко са съобщавани случаи на анафилактична реакция след инжекционно приложение на палиперинон при пациенти, които преди това са имали поносимост към перорален рисперидон или перорален палиперинон (вж. точка 4.4).

Реакции на мястото на инжектиране

Най-често съобщаваната нежелана реакция, свързана с мястото на инжектиране е болката. По-голямата част от тези реакции се съобщават като леки до умерени по тежест. Във всички проучвания фаза 2 и 3 с палиперинон при оценките на участниците за болката на мястото на инжектиране на базата на визуална аналогова скала се наблюдава тенденция за намаление по честота и интензитета с течение на времето. Инжекциите в делтоидния мускул се възприемат като малко по-болезнени от съответните инжекции в седалищния мускул. Другите реакции на мястото на инжектиране са предимно леки по интензитет и включват индурация (чести), пруритус (нечести) и възли (редки).

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)

ЕПС включват сборен анализ на следните термини: паркинсонизъм (включва хиперсаливация, мускулно-скелетна скованост, паркинсонизъм, изтичане на слюнка, ригидност тип „колено“, брадикинезия, хипокинезия, масковидно лице, мускулна скованост, акинетичен кризис, вратна ригидност, мускулна ригидност, паркинсонова походка, абнормен глабеларен рефлекс и т.н.), паркинсонов тремор при покой), акатизия (включва акатизия, безпокойство, хиперкинезия и синдром на неспокойните крака), дискинезия (дискинезия, мускулни потрепвания, хореоатетоза, атетоза и миоклонус), дистония (включва дистония, хипертония, торзична



неволеви мускулни контракции, мускулна контрактура, блефароспазм, окулогирация, парализа на езика, лицев спазъм, ларингоспазм, миотония, опистотонус, орофарингеален спазъм, плевротонус, спазъм на езика и тризмус) и тремор. Трябва да се отбележи, че са включени по-широк спектър симптоми, които нямат непременно екстрапирамиден произход.

Повишаване на теглото

В 13-седмично проучване, включващо начална дозировка от 150 mg, процентът на пациенти с абнормно повишаване на теглото $\geq 7\%$ показва дозозависима тенденция, с 5% честота в плацебо групата, в сравнение с честота от 6%, 8% и 13% съответно в групите с палиперидон 25 mg, 100 mg и 150 mg.

По време на 33-седмичен открит преходен/поддържащ период на проучването за дългосрочна превенция на рецидив, 12% от пациентите, лекувани с палиперидон, отговарят на този критерий (повишаване на теглото от $\geq 7\%$ от двойно-сляпата фаза до крайната точка); средната (SD) промяна на теглото от изходното ниво през откритата фаза е + 0,7 (4,79) kg.

Хиперпролактинемия

При клинични проучвания се наблюдавана повишаване на медианата на серумния пролактин при пациенти от двата пола, които получават палиперидон. Нежеланите реакции, от които може да се предположи, че нивата на пролактин са повишени (напр. аменорея, галакторея, нарушения в менструалния цикъл, гинекомастия) са съобщавани като цяло при $< 1\%$ от пациентите.

Ефекти на терапевтичния клас

Удължаване на QT интервала, вентрикуларни аритмии (камерно мъждене, вентрикуларна тахикардия), внезапна необяснима смърт, сърдечен арест и *Torsade de pointes* могат да възникнат при употреба на антипсихотици.

Случаи на венозен тромбоемболизъм, включително случаи на белодробна емболия и случаи на дълбока венозна тромбоза са докладвани при употреба на антипсихотични лекарствени продукти (с неизвестна честота).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

По принцип, очакваните признаци и симптоми са вследствие от усилване на известните фармакологични ефекти на палиперидон, т.е. сънливост и седиране, тахикардия и хипотония, удължаване на QT интервала и екстрапирамидни симптоми. При предозиране с перорален палиперидон при пациентите се съобщава за *torsade de pointes* и камерно мъждене. В случай на остро предозиране трябва да се вземе под внимание възможността да са приети различни лекарствени продукти.

Овладяване

Необходимо е да се вземе под внимание естеството на лекарствения продукт с дълготрайно освобождаване и дългият полуживот на елиминиране на палиперидон, когато се прилагат терапевтичните нужди и възстановяването. Палиперидон няма специфичен антидот. Трябва да



се прилагат общи поддържащи мерки, да се осигурят и поддържат свободни дихателните пътища, да се осигурява адекватно насищане с кислород и вентилиране.

Необходимо е незабавно да започне наблюдение на сърдечно-съдовата система и да се включи продължително електрокардиографско наблюдение за възможни аритмии. Хипотонията и циркулаторният колапс трябва да се лекуват със съответните мерки като интравенозни вливания на течности и/или симпатикомиметици. В случай на тежки екстрапирамидни симптоми трябва да се прилагат антихолинергични средства. Непосредственото наблюдение и проследяване трябва да продължат до възстановяване на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психолептици, други антипсихотици, АТС код: N05AX13.

Палиперидон Тева съдържа рацемична смес от (+)- и (-)-палиперидон.

Механизъм на действие

Палиперидон е селективен блокер на ефектите на моноамина, чиито фармакологични свойства са различни от тези на традиционните невролептици. Палиперидон се свързва силно със серотонинергичните 5-HT₂- и допаминергичните D₂-рецептори. Палиперидон блокира също алфа₁-адренергичните рецептори и блокира в по-малка степен H₁-хистаминергичните и алфа₂-адренергичните рецептори. Фармакологичното действие на (+)- и (-)-енантиомерите на палиперидон са качествено и количествено сходни.

Палиперидон не се свързва с холинергичните рецептори. Въпреки, че палиперидон е мощен D₂-антагонист, поради което се смята, че облекчава позитивните симптоми на шизофрения, той предизвиква по-слаба каталепсия и намалява в по-малка степен моторните функции в сравнение с традиционните невролептици. Доминиращият централен антагонизъм спрямо серотонин може да намали тенденцията на палиперидон да причинява екстрапирамидни странични ефекти.

Клинична ефикасност

Остро лечение на шизофрения

Ефикасността на палиперидон за остро лечение на шизофрения е установена в четири краткосрочни (едно 9-седмично и три 13-седмични), двойно-слепи, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания с фиксирана доза за лечение на хоспитализирани възрастни пациенти с остър рецидив, които отговарят на критериите за шизофрения по DSM-IV. Фиксираните дози палиперидон при тези проучвания са прилагани на ден 1-ви, 8-ми и 36-ти в 9-седмичното проучване и допълнително на ден 64-ти от 13-седмичните проучвания. По време на острото лечение на шизофрения с палиперидон не се налага допълнително добавяне на перорални антипсихотици. Първичната крайна точка за ефикасност е определена като намаление на общия скор по Скалата за позитивни и негативни симптоми (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS), както е показано в таблицата по-долу. PANSS представлява валидиран многоелементен списък, съставен от пет фактора за оценка на позитивните симптоми, негативните симптоми, неорганизираните мисли, неконтролирана враждебност/възбуда и тревожност/депресия. Функционирането е оценено с помощта на скалата за Лична и социална активност (Personal and Social Performance scale, PSP). PSP е валидирана скала, оценявана от лекаря, която измерва личното и социалното функциониране в четири сфери: социално полезна активност (работно обучение), лични и социални връзки, грижи за себе си и неадекватно и агресивно поведение.



В 13-седмичното проучване (n=636), сравняващо три фиксирани дози палиперидон (първоначална инжекция в делтоидния мускул от 150 mg, последвана от 3 дози в седалищния или делтоидния мускул или от 25 mg/4 седмици, 100 mg/4 седмици или 150 mg/4 седмици) с плацебо, всичките три дози палиперидон превъзхождат плацебо при подобряване на общия скор по PANSS. В това проучване при терапевтичните групи както с 100 mg/4 седмици, така и с 150 mg/4 седмици, но не и 25 mg/4 седмици, се наблюдава статистическо превъзходство спрямо плацебо по отношение на скор по PSP. Тези резултати потвърждават ефикасността по време на цялата продължителност на лечението и подобряването на PANSS, които се наблюдават още на ден 4-ти със значима разлика от плацебо в групите с 25 mg и 150 mg палиперидон на ден 8-ми.

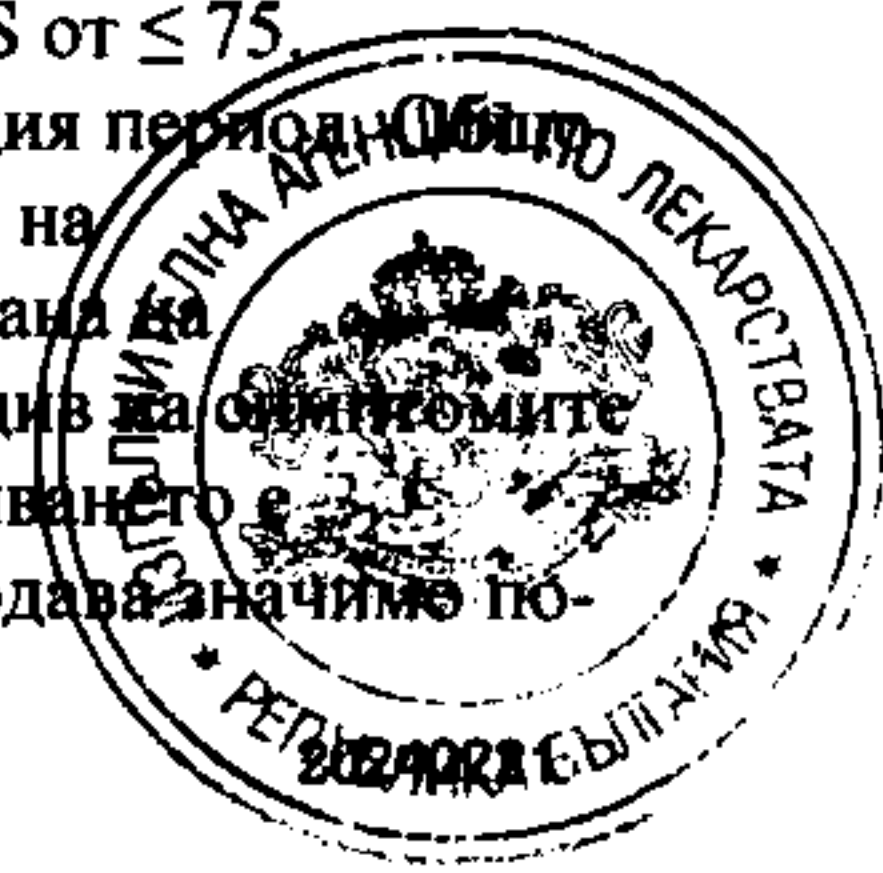
Резултатите от други проучвания показват статистически значими резултати в полза на палиперидон, с изключение на дозата от 50 mg при едно проучване (вж. таблицата по-долу).

Общ скор по Скалата за позитивни и негативни симптоми (PANSS) – промяна от изходно ниво до крайна точка – Последно извършено наблюдение (LOCF) за изпитвания R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 и R092670-PSY-3007: Група за първичен анализ на ефикасността					
	Плацебо	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Средно изходно ниво (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Средна промяна (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P-стойност (спрямо плацебо)	--	0,034		<0,001	<0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Средно изходно ниво (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Средна промяна (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P-стойност (спрямо плацебо)	--		0,193	0,019	
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Средно изходно ниво (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	--
Средна промяна (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	
P-стойност (спрямо плацебо)	--	0,015	0,017	<0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Средно изходно ниво (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	--
Средна промяна (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	
P-стойност (спрямо плацебо)	--		0,001	<0,0001	

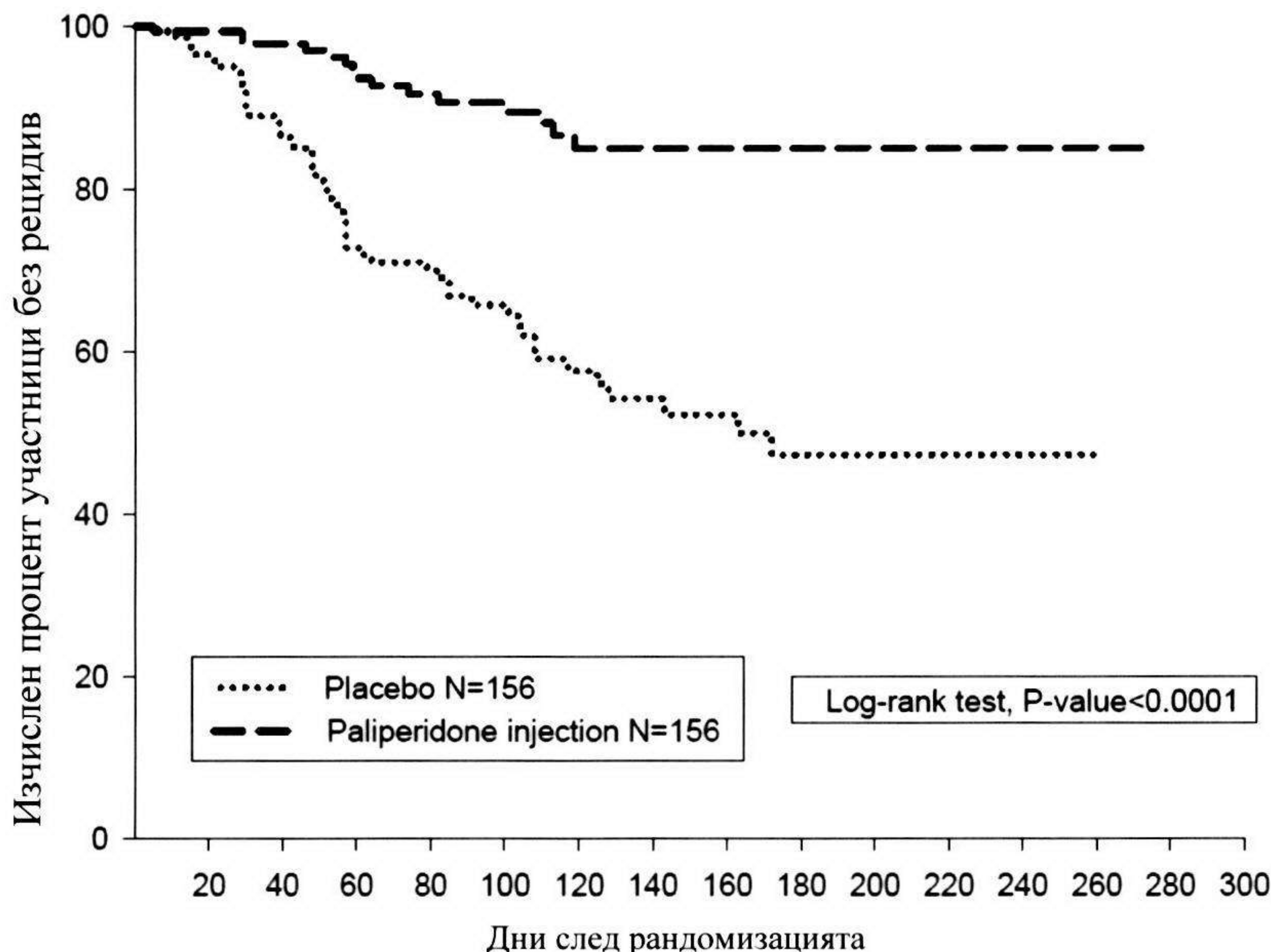
* За проучване R092670-PSY-3007 е приложена начална доза от 150 mg на всички участници в терапевтичните групи с палиперидон на ден 1-ви, последвана след това от определената доза.

Забележка: Отрицателната промяна в скором означава подобрение.

Поддържане на контрола на симптомите и отлагане във времето на рецидив при шизофрения
Ефикасността на палиперидон за поддържане на контрола на симптомите и отлагане във времето на рецидив при шизофрения е установена при по-дългосрочно, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с нефиксирана доза, включващо 849 възрастни пациенти, които не са в старческа възраст и отговарят на критериите за шизофрения по DSM-IV. Това проучване включва 33-седмично открито остро лечение и стабилизираща фаза, рандомизирана, двойно-сляпа, плацебо-контролирана фаза за наблюдение за поява на рецидив и 52-седмично открито продължение. Дозите на палиперидон в това проучване включват 25, 50, 75 и 100 mg, прилагани месечно; дозата от 75 mg е позволена само по време на 52-седмично открито продължение. Първоначално участниците получават нефиксирани дози (25-100 mg) палиперидон по време на 9-седмичния преходен период, последвани от 24-седмичен поддържащ период, при които се изисква участниците да имат скор по PANSS от ≤ 75 . Корекции на дозите се допускат само през първите 12 седмици на поддържащия период. Общо 410 стабилизирани пациенти са рандомизирани или на палиперидон (медиана на продължителност 171 дни [диапазон 1 ден до 407 дни]), или на плацебо (медиана на продължителност 105 дни [диапазон 8 дни до 441 дни]), докато получат рецидив на симптомите на шизофрения в двойно-сляпата фаза с променлива продължителност. Проучването е преустановено по-рано по причини, касаещи ефикасността, тъй като се наблюдава значимо по-



дълъг период до рецидив ($p < 0,0001$, фигура 1) при пациентите, лекувани с палиперидон, отколкото при тези с плацебо (коефициент на риск = 4,32; 95% CI: 2,4-7,7).



Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за време до рецидив – Междинен анализ (популация за междинен intent-to-treat анализ)

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с палиперидон във всички подгрупи на педиатричната популация при шизофрения. Вижте точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Палиперидоновият палмитат е естер на палмитиновата киселина – предлекарство на палиперидон. Поради изключително слабата му разтворимост във вода, палиперидоновият палмитат се разтваря бавно след интрамускулно инжектиране, преди да бъде хидролизиран до палиперидон и абсорбиран в системното кръвообращение. След еднократна интрамускулна доза плазмените концентрации на палиперидон постепенно се повишават до достигане на максимални стойности при медиана на t_{max} 13 дни. Освобождаването на активното вещество започва още на ден 1-ви и продължава най-малко 4 месеца.

След интрамускулно приложение на единични дози (25-150 mg) в делтоидния мускул се наблюдава средно с 28% по-висока C_{max} в сравнение с инжекция в седалищния мускул. Двете начални интрамускулни инжекции в делтоидния мускул от 150 mg на ден 1-ви и 100 mg на ден 8-ми спомагат за бързо достигане на терапевтични концентрации. Профилът на освобождаване и схемата на прилагане на палиперидон водят до постоянни терапевтични концентрации. Общата експозиция на палиперидон след приложение на палиперидон инжекционна суспензия с



удължено освобождаване е пропорционална на дозата в дозовия диапазон 25-150 mg и по-малко от пропорционална на дозата за C_{max} при дози, надвишаващи 50 mg. Средното съотношение пик-спад в стационарно състояние за доза палиперидон 100 mg е 1,8 след прилагане в седалищния мускул и 2,2 след прилагане в делтоидния мускул. Медианата на привидния полуживот на палиперидон след приложение на палиперидон инжекционна суспензия с удължено освобождаване в дозовия диапазон 25-150 mg варира от 25-49 дни.

Абсолютната бионаличност на палиперидоновият палмитат след прилагане на палиперидон инжекционна суспензия с удължено освобождаване е 100%.

След приложение на палиперидонов палмитат (+) и (-) енантиомерите на палиперидон се взаимопревръщат, достигайки съотношение на AUC (+) към (-) от приблизително 1,6-1,8.

Свързването с плазмени протеини на рацемичния палиперидон е 74%.

Биотрансформация и елиминиране

Една седмица след приложението на еднократна перорална доза 1 mg ^{14}C -палиперидон с незабавно освобождаване 59% от дозата се екскретира непроменена с урината, което показва, че палиперидон не се метаболизира екстензивно в черния дроб. Приблизително 80% от приложената радиоактивност се открива в урината и 11% във фекалиите. Идентифицирани са четири метаболитни пътя *in vivo*, като нито един не е отговорен за повече от 6,5% от дозата: деалкилиране, хидроксилиране, дехидрогениране и отделяне на бензисоксазол. Въпреки че *in vitro* проучванията предполагат участие на CYP2D6 и CYP3A4 в метаболизма на палиперидон, *in vivo* няма данни, че тези изоензими играят значима роля в метаболизма на палиперидон. Популационните фармакокинетични анализи не показват забележима разлика в привидния клирънс на палиперидон след прилагане на перорален палиперидон между екстензивни и слаби метаболизатори на CYP2D6 субстрати. *In vitro* изследвания с човешки чернодробни микrozоми показват, че палиперидон не инхибира в значителна степен метаболизма на лекарствата, които се метаболизират чрез цитохром P450 изоензимите, включително CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5.

Проучванията *in vitro* показват, че палиперидон е субстрат на P-гр и слаб инхибитор на P-гр при високи концентрации. Липсват данни *in vivo* и клиничната значимост е неизвестна.

Палиперидонов палмитат с продължително действие за инжекционно приложение спрямо перорален палиперидон с удължено освобождаване

Палиперидон Тева е предназначен да доставя палиперидон за период от един месец, докато пероралният палиперидон с удължено освобождаване се прилага ежедневно. Началната схема за Палиперидон Тева (150 mg/100 mg в делтоидния мускул на ден 1-ви/ден 8-ми) е предназначена за бързо достигане на концентрации на палиперидон в стационарно състояние, когато терапията се започне без употребата на перорално лекарство.

По принцип, началните плазмени концентрации с палиперидон са в рамките на диапазона на експозиция, наблюдаван с 6-12 mg перорален палиперидон с удължено освобождаване. Използването на началната схема на палиперидон позволява пациентите да останат в този прозорец на експозиция от 6-12 mg перорален палиперидон с удължено освобождаване дори в дни на спад преди следващата доза (ден 8-ми и ден 36-ти). Поради разликата в медианите на параметрите на фармакокинетичните профили на двата лекарствени продукта, трябва да се обръща особено внимание при извършването на директно сравнение на техните фармакокинетични свойства.

Чернодробно увреждане

Палиперидон не се метаболизира екстензивно в черния дроб. Въпреки че палиперидон не е изследван при пациенти с чернодробно увреждане, не се налага коригиране на дозата при



пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При едно проучване с перорален палиперидон при хора с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B), плазмените концентрации на свободния палиперидон са подобни на тези при здрави индивиди. Не са провеждани проучвания с палиперидон при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Отделянето на единична перорална доза палиперидон таблетки 3 mg с удължено освобождаване е проучено при участници с различна степен на бъбречна функция. Елиминирането на палиперидон намалява с намаляването на изчисления креатининов клирънс. Общият клирънс на палиперидон е намален при хора с увредена бъбречна функция - средно с 32% при леко ($CrCl = 50$ до < 80 ml/min), 64% при умерено ($CrCl = 30$ до < 50 ml/min) и 71% при тежко ($CrCl = 10$ до < 30 ml/min) бъбречно увреждане, съответно на средно увеличение на експозицията (AUC_{inf}) с 1,5, 2,6 и 4,8 пъти в сравнение със здрави участници. Въз основа на ограничен брой наблюдения с палиперидон при участници с леко бъбречно увреждане и фармакокинетични симулации се препоръчва понижена доза (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

Популационният фармакокинетичен анализ не показва данни за свързани с възрастта разлики във фармакокинетиката.

Индекс на телесна маса (ИТМ)/телесно тегло

Фармакокинетичните проучвания с палиперидонов палмитат показват малко по-ниски (10-20%) плазмени концентрации на палиперидон при пациенти с наднормено тегло или затлъстяване в сравнение с пациенти с нормално тегло (вж. точка 4.2).

Раса

Фармакокинетичният популационен анализ на данни от проучвания с перорален палиперидон не дава данни за различия, свързани с расата, във фармакокинетиката на палиперидон след прилагане на палиперидон.

Пол

Не се наблюдават клинично значими разлики при мъжете и жените.

Тютюнопушене

Въз основа на проучвания *in vitro* с използване на чернодробни ензими от човек е установено, че палиперидон не е субстрат на CYP1A2, следователно тютюнопушенето не трябва да има ефект върху фармакокинетиката на палиперидон. Ефектът на тютюнопушенето върху фармакокинетиката на палиперидон не е проучван с палиперидон инжекционна суспензия с удължено освобождаване. Популационният фармакокинетичен анализ въз основа на данни с перорален палиперидон таблетки с удължено освобождаване показва незначително по-малка експозиция на палиперидон при пушачите в сравнение с непушачите. Малко вероятно е тази разлика да е от клинична значимост.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Изпитванията за токсичност при многократно интрамускулно приложение на палиперидонов палмитат (лекарствена форма за приложение веднъж месечно) и перорално приложение на палиперидон при плъхове и кучета показват главно фармакологични ефекти, като седация и пролактин-медирани ефекти върху гръдните жлези и гениталиите. При животни, третирани с палиперидонов палмитат, се наблюдава възпалителна реакция на мястото на интрамускулната инжекция. Понякога се образува абсцес.

В проучвания за репродукцията при плъхове с перорален рисперидон, който екстензивно се превръща в палиперидон при плъхове и хора, се наблюдават нежелани ефекти върху теглото при раждане и върху преживяемостта на потомството. Не се наблюдава ембриотоксичност или малформации след интрамускулно приложение на палиперидонов палмитат на бременни плъхове до най-високите дози (160 mg/kg/ден), съответстващо на 4,1 пъти нивото на експозиция при хора на максималната препоръчителна доза от 150 mg. Други допаминови антагонисти, приложени на бременни животни, причиняват негативни ефекти върху способността за заучаване и двигателното развитие при потомството.

Палиперидоновият палмитат и палиперидон не са генотоксични. При изпитвания за карциногенност на перорален рисперидон при плъхове и мишки са наблюдавани увеличен брой аденоми на хипофизната жлеза (при мишки), ендокринни аденоми на панкреаса (при плъхове) и аденоми на млечната жлеза (и при двата вида). Карциногенният потенциал на интрамускулно инжектирания палиперидонов палмитат е оценен при плъхове. При женски плъхове се наблюдава статистически значимо увеличение на аденокарциноми на млечната жлеза при 10, 30 и 60 mg/kg/месец. При мъжките плъхове се наблюдава статистически значимо увеличение на аденоми и карциноми на млечната жлеза при 30 и 60 mg/kg/месец, което е 1,2 и 2,2 пъти нивото на експозиция при максимално препоръчителната при хора доза от 150 mg. Тези тумори могат да се свържат с продължителния допамин D2 антагонизъм и с хиперпролактинемията. Значението на тези находки при гризачи по отношение на риска при хора е неизвестно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полисорбат 20
Макрогол 4000
Лимонена киселина монохидрат
Динатриев фосфат
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

75 mg

0,75 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (циклоолефинов съполимер) със запушалка-бутало, предпазител и капачка (бромобутилова гума) с 22G, 1½-инчова обезопасена игла (38,1 mm x 0,72 mm) и 23G, 1-инчова обезопасена игла (25,4 mm x 0,64 mm).

100 mg

1 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (циклоолефинов съполимер) със запушалка-бутало, предпазител и капачка (бромобутилова гума) с 22G, 1½-инчова обезопасена игла (38,1 mm x 0,72 mm) и 23G, 1-инчова обезопасена игла (25,4 mm x 0,64 mm).

150 mg

1,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (циклоолефинов съполимер) със запушалка-бутало, предпазител и капачка (бромобутилова гума) с 22G, 1½-инчова обезопасена игла (38,1 mm x 0,72 mm) и 23G, 1-инчова обезопасена игла (25,4 mm x 0,64 mm).

Всяка опаковка съдържа 1 предварително напълнена спринцовка и 2 игли.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Палиперидон Тева 75 mg – Рег. № 20210227
Палиперидон Тева 100 mg – Рег. № 20210228
Палиперидон Тева 150 mg – Рег. № 20210229

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02 август 2021 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

