

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Parnido 3 mg comprimate cu eliberare prelungită

Parnido 6 mg comprimate cu eliberare prelungită

Parnido 9 mg comprimate cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

*Parnido 3 mg*

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține paliperidonă 3 mg.

*Parnido 6 mg*

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține paliperidonă 6 mg.

*Parnido 9 mg*

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține paliperidonă 9 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține sodiu 15,7 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

*Parnido 3 mg*

Comprimate filmate cu eliberare prelungită de culoare albă până la gri-albă, rotunde, biconvexe, posibil cu suprafață neregulată și inscripționate cu P3 pe una dintre fețe. Diametrul: aproximativ 9 mm.

*Parnido 6 mg*

Comprimate filmate cu eliberare prelungită de culoare galben-maroniu, rotunde, biconvexe, posibil cu suprafață neregulată și inscripționate cu P6 pe una dintre fețe. Diametrul: aproximativ 9 mm.

*Parnido 9 mg*

Comprimate filmate cu eliberare prelungită de culoare aproape roz, rotunde, biconvexe, posibil cu suprafață neregulată și inscripționate cu P9 pe una dintre fețe. Diametrul: aproximativ 9 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1. Indicații terapeutice

Parnido este indicat în tratamentul schizofreniei la adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste. Parnido este indicat pentru tratamentul tulburărilor schizoafective la adulți.

#### 4.2. Doze și mod de administrare

## Doze

### *Schizofrenie (adulți)*

Doza recomandată de Parnido pentru tratamentul schizofreniei la adulți este de 6 mg, o dată pe zi, administrată dimineața. Nu este necesară titrarea inițială a dozei. Unii pacienți pot beneficia de doze mai mici sau mai mari în limitele recomandate de 3 mg până la 12 mg, o dată pe zi. Ajustarea dozelor, dacă este indicată, trebuie să se facă numai după reevaluarea clinică. Când sunt indicate creșteri ale dozei, se recomandă creșteri de 3 mg pe zi și, în general, la intervale mai mari de 5 zile.

### *Tulburare schizoafectivă (adulți)*

Doza recomandată de Parnido pentru tratamentul tulburării schizoafective la adulți este de 6 mg, o dată pe zi, administrată dimineața. Nu este necesară titrarea inițială a dozei. Unii pacienți pot beneficia de doze mai mari în limitele recomandate de 6 mg până la 12 mg, o dată pe zi. Ajustarea dozelor, dacă este indicată, trebuie să se facă numai după reevaluarea clinică. Când sunt indicate creșteri ale dozei, se recomandă creșteri de 3 mg pe zi și, în general, la intervale mai mari de 4 zile.

### *Trecerea la alte medicamente antipsihotice*

Nu există date colectate în mod sistematic care să se refere în mod specific la trecerea pacienților de la Parnido la alte medicamente antipsihotice. Din cauza profilelor farmacodinamice și farmacocinetice diferite ale medicamentelor antipsihotice, este necesară supravegherea medicală atunci când trecerea la un alt medicament antipsihotic este considerată adecvată din punct de vedere medical.

### *Vârstnici*

Recomandările de doze pentru pacienții vârstnici cu funcție renală normală ( $\geq 80$  ml/min) sunt aceleași ca pentru adulții cu funcție renală normală. Totuși, deoarece pacienții vârstnici pot prezenta o diminuare a funcției renale, pot fi necesare ajustări ale dozei în funcție de starea funcției renale a acestora (vezi mai jos *Insuficiență renală*). Parnido trebuie utilizat cu precauție la pacienții vârstnici cu demență și cu factori de risc pentru accident vascular cerebral (vezi pct. 4.4). Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea utilizării Parnido la pacienții cu vârsta  $> 65$  de ani cu tulburări schizoafective.

### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Deoarece paliperidona nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, se recomandă prudență la acești pacienți.

### *Insuficiență renală*

Pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei  $\geq 50$  și  $< 80$  ml/min), doza inițială recomandată de Parnido este de 3 mg o dată pe zi. Doza poate fi crescută la 6 mg o dată pe zi pe baza răspunsului clinic și tolerabilității.

Pentru pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei  $\geq 10$  și  $< 50$  ml/min), doza inițială recomandată de Parnido este de 3 mg, la interval de 2 zile, care poate fi crescută la 3 mg o dată pe zi, după reevaluare clinică. Deoarece paliperidona nu a fost studiată la pacienții cu clearance-ul creatininei sub 10 ml/min, utilizarea sa nu se recomandă la acești pacienți.

## **Copii și adolescenți**

Schizofrenie: Doza inițială recomandată de Parnido în tratamentul schizofreniei la adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste este de 3 mg, o dată pe zi, administrată dimineața.

Adolescenți cu o greutate corporală  $< 51$  kg: doza zilnică maximă recomandată de Parnido este de 6 mg.

Adolescenți cu o greutate corporală  $\geq 51$  kg: doza zilnică maximă recomandată de Parnido este de 12 mg.

Ajustarea dozelor, dacă este indicată, trebuie să se facă numai după reevaluarea clinică, în funcție de necesitățile individuale ale fiecărui pacient. Atunci când sunt indicate creșteri ale dozei, se recomandă creșteri de 3 mg pe zi și, în general, la intervale 5 zile sau mai mari. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea utilizării paliperidonei în tratamentul schizofreniei la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 14 ani. Datele disponibile actualmente sunt prezentate la punctele 4.8 și 5.1, dar nu se pot face recomandări privind doza. Nu există o utilizare relevantă a Parnido la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 12 ani.

Tulburare schizoafectivă: Nu au fost studiate sau stabilite siguranța și eficacitatea utilizării paliperidonei în tratamentul tulburării schizoafective la pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani. Nu există o utilizare relevantă a Parnido la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 12 ani.

#### *Alte grupe speciale de pacienți*

Nu este recomandată nicio ajustare a dozei de Parnido pe baza sexului, apartenenței etnice sau statutului de fumător.

#### Mod de administrare

Parnido se administrează pe cale orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu lichide, și nu trebuie mestecate, divizate sau zdrobite. Substanța activă este conținută într-un înveliș neabsorbabil, conceput să elibereze substanța activă într-un ritm controlat. Învelișul comprimatului, împreună cu componentele insolubile ale nucleului, sunt eliminate din organism; pacienții nu trebuie să se îngrijoreze dacă observă ocazional în scaunul lor ceva ce seamănă cu un comprimat.

Administrarea Parnido trebuie standardizată în relație cu ingestia de alimente (vezi pct. 5.2). Pacientul trebuie instruit să utilizeze Parnido fie întotdeauna în condiții de repaus alimentar, fie întotdeauna cu micul dejun și să nu alterneze între administrarea în condiții de repaus alimentar și administrarea în timpul mesei.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, risperidonă, sau la oricare dintre excipienți, prezentați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări speciale și precauții pentru utilizare**

Pacienții cu tulburare schizoafectivă tratați cu paliperidonă trebuie să fie monitorizați cu atenție pentru a identifica posibila transformare a simptomelor maniacale în simptome depresive.

#### Interval QT

Este necesară prudență când paliperidona este prescrisă la pacienți cunoscuți cu boli cardiovasculare sau cu antecedente familiale de interval QT prelungit, precum și la utilizarea concomitentă cu alte medicamente despre care se crede că prelungesc intervalul QT.

#### Sindrom neuroleptic malign

La utilizarea paliperidonei, a fost raportată apariția sindromului neuroleptic malign (SNM), caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară, labilitate vegetativă, alterare a stării de conștiență și concentrații plasmatiche crescute de creatinfosfokinază. Semnele clinice suplimentare pot include mioglobinuria (rabdomioliză) și insuficiența renală acută. Dacă un pacient prezintă semne sau simptome care indică SNM trebuie întrerupte toate antipsihoticele, inclusiv Parnido.

#### Diskinezie tardivă/simptome extrapiramidale

Medicamentele cu proprietăți de antagonist al receptorilor dopaminergici au fost asociate cu inducerea diskineziei tardive caracterizată prin mișcări involuntare, ritmice, predominant ale limbii și/sau ale feței. Dacă apar semne și simptome ale diskineziei tardive, trebuie luată în considerare întreruperea administrării tuturor medicamentelor antipsihotice, inclusiv Parnido.

Se recomandă prudență la pacienții la care se prescriu concomitent ambele medicamente, psihostimulante (de exemplu, metilfenidat) și paliperidonă, deoarece pot apărea simptome

extrapiramidale, atunci când se ajustează unul sau ambele medicamente. Se recomandă întreruperea treptată a tratamentului stimulant (vezi pct. 4.5).

#### Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză

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

#### Hiperglicemie și diabet zaharat

În timpul tratamentului cu paliperidonă s-au raportat hiperglicemie, diabet zaharat și exacerbarea diabetului zaharat preexistent. În unele cazuri, s-a raportat o creștere anterioară a greutatei corporale care poate fi un factor predispozant. A fost raportată foarte rar asocierea cu cetoacidoză și rar asocierea cu comă diabetică. Se recomandă monitorizarea corespunzătoare în concordanță cu ghidurile privind medicamentele antipsihotice utilizate. Pacienții tratați cu oricare medicament antipsihotic atipic, inclusiv cu paliperidonă, trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de hiperglicemie (cum sunt polidipsie, poliurie, polifagie și slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat trebuie monitorizați regulat pentru a observa agravarea controlului glicemic.

#### Creștere ponderală

În cazul utilizării paliperidonei a fost raportată creștere ponderală semnificativă. Greutatea trebuie măsurată în mod regulat.

#### Hiperprolactinemie

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

#### Hipotensiune arterială ortostatică

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

Pe baza datelor colectate din trei studii clinice placebo-controlate, cu durata de 6 săptămâni, cu doză fixă, efectuate cu paliperidonă (3, 6, 9 și 12 mg), hipotensiunea arterială ortostatică a fost raportată de 2,5% dintre subiecții tratați cu paliperidonă, comparativ cu 0,8% dintre subiecții la care s-a administrat placebo. Paliperidona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cunoscuți cu boli cardiovasculare (de exemplu insuficiență cardiacă, infarct miocardic sau ischemie miocardică, tulburări de conducere), boli cerebrovasculare sau stări clinice care predispun pacientul la hipotensiune arterială (de exemplu deshidratare și hipovolemie).

#### Crize convulsive

Paliperidona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu antecedente de crize convulsive sau alte stări clinice cu potențial de scădere a pragului de declanșare a crizelor.

#### Potențial de obstrucție gastrointestinală

Deoarece comprimatul de Parnido este nedeformabil și nu-și modifică în mod apreciabil forma în tractul gastrointestinal, Parnido nu trebuie administrat în mod obișnuit la pacienți cu stenoze gastrointestinale severe preexistente (patologice sau iatrogene) sau la pacienții cu disfagie ori cu dificultăți semnificative în înghițirea comprimatelor. Au fost raportări rare de simptome obstructive, la

pacienții cu stricturi cunoscute, în asociere cu ingestia de medicamente în forme farmaceutice cu eliberare controlată, nedeformabile. Din cauza formei farmaceutice, cu eliberare controlată, Parnido trebuie utilizat numai la pacienții care sunt capabili să înghită comprimatul întreg.

#### Situații clinice cu scurtarea timpului de tranzit gastrointestinal

Situațiile clinice care duc la scurtarea timpului de tranzit gastrointestinal, de exemplu boli asociate cu diaree cronică severă, pot avea ca rezultat o absorbție redusă a paliperidonei.

#### Insuficiență renală

Concentrațiile plasmatiche de paliperidonă sunt crescute la pacienții cu insuficiență renală și, de aceea, poate fi necesară ajustarea dozei la unii pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2). Nu sunt disponibile date referitoare la pacienții cu un clearance al creatininei sub 10 ml/min. Paliperidona nu trebuie utilizată la pacienții cu un clearance al creatininei sub 10 ml/min.

#### Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C în clasificarea Child-Pugh). Se recomandă prudență dacă paliperidona este utilizată la acești pacienți.

#### Pacienți vârstnici cu demență

Paliperidona nu a fost studiată la pacienții vârstnici cu demență. Experiența câștigată cu risperidonă este considerată valabilă și pentru paliperidonă.

#### *Mortalitate generală*

Într-o meta-analiză a 17 studii clinice controlate, pacienții vârstnici cu demență tratați cu alte medicamente antipsihotice atipice, inclusiv risperidonă, aripiprazol, olanzapină și quetiapină au avut un risc crescut de mortalitate, în comparație cu placebo. În cazul celor tratați cu risperidonă, mortalitatea a fost de 4%, în comparație cu 3,1% pentru placebo.

#### *Reacții adverse cerebrovasculare*

Un risc de apariție a reacțiilor adverse cerebrovasculare crescut de aproximativ 3 ori a fost observat în studiile clinice randomizate, controlate placebo, la pacienți cu demență cărora li s-au administrat unele medicamente antipsihotice atipice, inclusiv risperidonă, aripiprazol și olanzapină. Mecanismul responsabil de acest risc crescut este necunoscut. Parnido trebuie utilizat cu precauție la pacienții vârstnici cu demență care prezintă factori de risc pentru accidente vasculare cerebrale.

#### Boală Parkinson și demență cu corpi Lewy

Medicii trebuie să evalueze riscurile posibile față de beneficiile așteptate când prescriu paliperidonă pacienților cu boală Parkinson sau demență cu corpi Lewy (DCL) pentru că ambele grupuri pot avea un risc crescut de apariție a sindromului neuroleptic malign, precum și o sensibilitate crescută la medicamente antipsihotice. Manifestările acestei sensibilități crescute pot cuprinde confuzia, sedarea, instabilitatea posturală cu căderi frecvente, adăugate simptomelor extrapiramidale.

#### Priapism

S-a raportat că medicamentele antipsihotice (inclusiv risperidonă) cu efecte blocante alfa-adrenergice induc priapism. În cursul supravegherii după punerea pe piață, priapismul a fost, de asemenea, raportat în cazul utilizării paliperidonei, care este metabolitul activ al risperidonei. Pacienții trebuie informați să solicite de urgență asistență medicală, dacă priapismul nu s-a remis în decurs de 3-4 ore.

#### Reglare a temperaturii corporale

O alterare a capacității organismului de a reduce temperatura corporală centrală a fost atribuită medicamentelor antipsihotice. Se recomandă o atenție corespunzătoare când paliperidona se prescrie pacienților care vor fi expuși situațiilor care pot contribui la o temperatură corporală centrală crescută, de exemplu exercițiul fizic intens, expunerea la căldură excesivă, administrarea concomitentă de medicamente cu activitate anticolinergică sau deshidratarea.

#### Tromboembolism venos

În utilizarea medicamentelor antipsihotice s-au raportat cazuri de tromboembolism venos (TEV).

Deoarece pacienții tratați cu medicamente antipsihotice au adesea factori de risc dobândiți pentru TEV, toți factorii de risc pentru TEV trebuie identificați înainte și în cursul tratamentului cu paliperidonă și trebuie luate măsuri de profilaxie.

#### Efect antiemetic

Un efect antiemetic a fost observat în studiile preclinice cu paliperidonă. Dacă apare la om, acest efect poate masca semne și simptome de supradoză cu unele medicamente sau ale unor situații clinice precum obstrucția intestinală, sindromul Reye și tumorile cerebrale.

#### Copii și adolescenți

Efectul sedativ al paliperidonei trebuie monitorizat cu atenție la această categorie de pacienți. Modificarea orei de administrare a paliperidonei poate îmbunătăți impactul sedării asupra pacientului.

Din cauza efectelor potențiale ale hiperprolactinemiei prelungite asupra creșterii și maturizării sexuale la adolescenți, trebuie luată în considerare evaluarea clinică periodică a statusului endocrin, inclusiv, măsurarea înălțimii, greutatei, maturizării sexuale, monitorizarea menstruației și alte efecte posibile asociate prolactinei.

În timpul tratamentului cu paliperidonă trebuie efectuat, de asemenea, un examen regulat pentru depistarea simptomelor extrapiramidale și a altor tulburări de mișcare.

Pentru recomandări specifice legate de doze la copii și adolescenți vezi pct. 4.2.

#### Sindrom de iris flasc intraoperator

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

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

#### Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică poate fi considerat "fără sodiu".

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Se recomandă prudență la prescrierea paliperidonei concomitent cu medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT, de exemplu antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidina, disopiramida) și antiaritmice din clasa III (de exemplu amiodarona, sotalolul), unele antihistaminice, alte medicamente antipsihotice și unele antimalarice (de exemplu meflochina).

#### Potențialul paliperidonei de a influența modul de acțiune al altor medicamente

Nu se anticipează ca paliperidona să determine interacțiuni farmacocinetice importante cu medicamente care sunt metabolizate de izoenzimele citocromului P-450. Studiile *in vitro* arată că paliperidona nu este un inductor al activității CYP1A2.

Pe baza efectelor principale ale paliperidonei asupra activității SNC (vezi pct. 4.8), aceasta trebuie utilizată cu prudență în asociere cu alte medicamente care acționează la nivel central, de exemplu anxiolitice, cele mai multe antipsihotice, hipnotice, opiacee etc. ori cu alcoolul etilic.

Paliperidona poate antagoniza efectul produs de levodopa și alți agonști dopaminergici. Dacă această asociere este considerată necesară, în mod deosebit în stadiul final al bolii Parkinson, atunci trebuie

prescrisă cea mai mică doză eficientă din fiecare tratament.

Din cauza potențialului de a induce hipotensiune arterială ortostatică (vezi pct. 4.4), un efect aditiv poate fi observat când paliperidona este administrată cu alte medicamente care au acest potențial, de exemplu alte antipsihotice, antidepresive triciclice.

Se recomandă prudență dacă paliperidona este asociată cu alte medicamente recunoscute că scad pragul de declanșare a crizelor convulsive (de exemplu fenotiazine sau butirofenone, clozapină, antidepresive triciclice sau ISRS, tramadol, meflochină etc).

Chiar dacă nu au fost efectuate studii asupra interacțiunii dintre paliperidonă și litiu, este puțin probabilă apariția unei interacțiuni farmacocinetice între acestea.

Administrarea concomitentă de paliperidonă 12 mg, o dată pe zi, cu valproat de sodiu comprimate cu eliberare prelungită (500 mg până la 2 000 mg, o dată pe zi) nu a modificat farmacocinetica valproatului de sodiu la starea de echilibru. Administrarea concomitentă de paliperidonă cu valproat de sodiu sub formă de comprimate cu eliberare prelungită a crescut expunerea la paliperidonă (vezi mai jos).

#### Potențialul altor medicamente de a influența modul de acțiune al paliperidonei

Studiile *in vitro* indică faptul că CYP2D6 și CYP3A4 pot fi implicate într-un grad minim în metabolizarea paliperidonei, dar nu există niciun indiciu, nici *in vitro*, nici *in vivo*, că aceste izoenzime joacă un rol semnificativ în metabolizarea paliperidonei. Administrarea concomitentă de paliperidonă cu paroxetină, un puternic inhibitor al CYP2D6, nu a arătat niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii paliperidonei. Studiile *in vitro* au demonstrat că paliperidona este un substrat pentru glicoproteina P (gpP).

Administrarea concomitentă de paliperidonă o dată pe zi cu carbamazepină 200 mg de două ori pe zi a produs o scădere de aproximativ 37% a  $C_{max}$  și ASC medie ale paliperidonei la starea de echilibru. Această scădere este determinată, într-o măsură substanțială, de o creștere de 35% a clearance-ului renal, probabil ca rezultat al unei induceri a gpP renale de către carbamazepină. O scădere minoră a cantității de substanță activă excretată nemodificată în urină sugerează existența unui efect redus asupra metabolizării prin intermediul CYP sau biodisponibilității paliperidonei în cursul administrării concomitente cu carbamazepină. Reduceri mai mari ale concentrațiilor plasmatice de paliperidonă ar putea apărea la doze mai mari de carbamazepină. La inițierea tratamentului cu carbamazepină, doza de paliperidonă trebuie reevaluată și, dacă este necesar, mărită. Invers, la întreruperea tratamentului, doza de paliperidonă trebuie reevaluată și, dacă este necesar, redusă. Sunt necesare 2-3 săptămâni pentru a obține inducerea completă și la întreruperea administrării inductorului efectul dispare într-o perioadă similară. Alte medicamente sau preparate fitoterapeutice care sunt inductori, de exemplu rifampicina și sunătoarea (*Hypericum perforatum*) pot avea efecte similare asupra paliperidonei.

Medicamentele care modifică durata tranzitului gastrointestinal pot afecta absorbția paliperidonei, de exemplu metoclopramida.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de paliperidonă 12 mg cu valproat de sodiu sub formă de comprimate cu eliberare prelungită (două comprimate de 500 mg, o dată pe zi) a dus la o creștere de aproximativ 50% a  $C_{max}$  și ASC ale paliperidonei. Trebuie luată în considerare, după o evaluare clinică, diminuarea dozei de paliperidonă când aceasta este administrată concomitent cu valproatul de sodiu.

#### Utilizarea concomitentă de paliperidonă cu risperidonă

Utilizarea concomitentă de paliperidonă cu risperidonă nu este recomandată, deoarece paliperidona este metabolitul activ al risperidonei și asocierea celor două poate duce la o expunere suplimentară la paliperidonă.

#### Utilizarea concomitentă de paliperidonă și psihostimulante

Utilizarea concomitentă de psihostimulante (de exemplu, metilfenidat) cu paliperidonă poate duce la

simptome extrapiramidale la modificarea dozei oricărui medicament sau a ambelor medicamente (vezi pct. 4.4).

#### Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Nu există date adecvate rezultate din utilizarea paliperidonei în cursul sarcinii.

Paliperidona nu a fost teratogenă în studiile la animale, dar au fost observate alte tipuri de toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nou-născuții expuși la medicamente antipsihotice (inclusiv paliperidonă) în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină au risc de reacții adverse, incluzând simptome extrapiramidale și/sau de întrerupere, care pot varia după naștere din punct de vedere al severității și duratei. S-au raportat agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, insuficiență respiratorie sau tulburări de alimentare. Prin urmare, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție. Paliperidona nu trebuie utilizată în cursul sarcinii, decât când este absolut necesar. Dacă întreruperea tratamentului în cursul sarcinii este necesară, aceasta nu trebuie făcută brusc.

#### Alăptarea

Paliperidona este excretată în lapte în cantitate suficientă pentru a produce efecte la sugar, atunci când este administrată în doze terapeutice la mamă. Paliperidona nu trebuie utilizată în cursul alăptării.

#### Fertilitatea

Nu au fost observate efecte relevante în studiile non-clinice.

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

Paliperidona poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje determinată de posibilele reacții adverse oculare și la nivelul sistemului nervos (vezi pct. 4.8). De aceea, pacienții trebuie atenționați să nu conducă sau să folosească utilaje până când sensibilitatea individuală la paliperidonă nu este cunoscută.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Adulți

##### *Rezumatul profilului de siguranță*

Reacțiile adverse la medicament (RAM) cel mai frecvent raportate în studiile clinice la adulți au fost cefalee, insomnie, sedare/somnolență, parkinsonism, acatizie, tahicardie, tremor, distonie, infecții ale căilor respiratorii superioare, anxietate, amețeli, creștere ponderală, greață, agitație, constipație, vărsături, fatigabilitate, depresie, dispepsie, diaree, xerostomie, dureri dentare, dureri musculoscheletice, hipertensiune arterială, astenie, lombalgii, interval QT prelungit pe electrocardiogramă și tuse.

RAM care par a fi dependente de doză includ cefalee, sedare/somnolență, parkinsonism, akatizie, tahicardie, distonie, amețeli, tremor, infecții ale căilor respiratorii superioare, dispepsie și dureri musculoscheletice.

În studiile tulburării schizoafective, o proporție mai mare de subiecți din totalul grupului de tratament cu paliperidonă aflați sub tratament concomitent cu un antidepresiv sau un stabilizator de dispoziție, au avut reacții adverse, comparativ cu subiecții tratați cu paliperidonă în monoterapie.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Următoarele sunt în totalitate RAM care au fost raportate în studiile clinice la adulți și în experiența după punerea pe piață cu paliperidonă, în funcție de categoria de frecvență estimată din studiile clinice



cu paliperidonă.

Sunt utilizați următorii termeni și definiții pentru frecvență: *foarte frecvente* ( $\geq 1/10$ ), *frecvente* ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), *mai puțin frecvente* ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ), *rare* ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ), *foarte rare* ( $< 1/10\ 000$ ) și *cu frecvență necunoscută* (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe                | Reacții adverse la medicament |  |  |  |                          |
|--|-------------------------------|--|--|--|--------------------------|
|  | Frecvența                     |  |  |  |                          |
|  | Foarte frecvente              | Frecvente  | Mai puțin frecvente  | Rare   | Cu frecvență necunoscută |
| <b>Infecții și infestări</b>                             |                               | bronșită, infecție a căilor respiratorii superioare, sinuzită, infecții de tract urinar, gripă         | pneumonie, infecție a căilor respiratorii, cistită, infecție a urechii, tonsilită  | infecție oculară, onicomicoză, celulită, acarodermatită  |                          |
| <b>Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic</b> |                               |  | scădere a numărului celulelor sanguine albe, trombocitopenie, anemie, scădere a hematocritului   | agranulocitoză <sup>c</sup> , neutropenie, creștere a numărului de eozinofile                                |                          |
| <b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>                 |                               |  |  | reacție anafilactică hipersensibilitate  |                          |
| <b>Tulburări endocrine</b>                               |                               |  | hiperprolactinemie <sup>a</sup>  | secreție inadecvată a hormonului antidiuretic <sup>c</sup> , glucozurie                                      |                          |
| <b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>               |                               | creștere ponderală, creștere a apetitului alimentar, scădere ponderală, scădere a apetitului alimentar | diabet zaharat <sup>d</sup> , hiperglicemie, creștere a circumferinței taliei, anorexie, creștere a concentrațiilor plasmaticice ale trigliceridelor | intoxicație cu apă, cetoacidoză diabetică <sup>c</sup> , hipoglicemie, polidipsie, creșterea colesterolemiei | hiperinsulinemie         |
| <b>Tulburări psihice</b>                                 | insomnie <sup>e</sup>         | manie, agitație, depresie, anxietate   | tulburări de somn, stare confuzională, scădere a libidoului, anorgasmie, nervozitate, coșmaruri  | catatonie, somnambulism, aplatizare afectivă <sup>c</sup>  |                          |

|   |   |  |  |   |                        |
|---|---|--|--|---|------------------------|
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>                  | parkinsonism <sup>b</sup> ,<br>acatizie <sup>b</sup> ,<br>sedare/<br>somniază,<br>cefalee | distonie <sup>b</sup> ,<br>amețeli,<br>diskinezie <sup>b</sup> ,<br>tremor <sup>b</sup>  | diskinezie tardivă,<br>convulsii <sup>c</sup> , sincopă,<br>hiperactivitate<br>psihomotorie,<br>amețeli posturale,<br>perturbări ale<br>atenției, dizartrie,<br>disgeuzie,<br>hipoestezie,<br>parestezii | sindrom<br>neuroleptic<br>malign, ischemie<br>cerebrală, absență<br>a răspunsului la<br>stimuli <sup>c</sup> , pierderea<br>conștienței,<br>scădere a nivelului<br>de conștiență <sup>c</sup> ,<br>comă diabetică <sup>c</sup><br>tulburări de<br>echilibru,<br>coordonare<br>anormală, titubații<br>ale capului <sup>c</sup> |                        |
| <b>Tulburări oculare</b>                                |   | vedere încețoșată  | fotofobie,<br>conjunctivită,<br>xeroftalmie  | glaucom, tulburări<br>de mișcare a<br>globilor oculari <sup>c</sup> ,<br>oculogirație <sup>c</sup> ,<br>creștere a secreției<br>lacrimale,<br>hiperemie oculară   |                        |
| <b>Tulburări acustice și vestibulare</b>                |   |  | vertij, tinitus,<br>otodinie   |   |                        |
| <b>Tulburări cardiace</b>                               |   | bloc<br>atrioventricular,<br>tulburări de<br>conducere,<br>interval QT<br>prelungit pe<br>electrocardiogra<br>mă, bradicardie,<br>tahicardie | aritmie sinusală,<br>traseu anormal pe<br>electrocardiogramă,<br>palpitații  | fibrilație atrială,<br>sindrom de<br>tahicardie<br>posturală<br>ortostatică <sup>c</sup>  |                        |
| <b>Tulburări vasculare</b>                              |   | hipotensiune<br>arterială<br>ortostatică,<br>hipertensiune<br>arterială  | hipotensiune<br>arterială  | embolism<br>pulmonar,<br>tromboză venoasă,<br>ischemie,<br>hiperemie facială  |                        |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b> |   | durere<br>faringolaringiană<br>, tuse, congestie<br>nazală   | dispnee, respirație<br>șuierătoare,<br>epistaxis   | sindrom de apnee<br>în somn,<br>hiperventilație,<br>pneumonie de<br>aspirație,<br>congestie a<br>tractului<br>respirator, disfonie  | congestie<br>pulmonară |

|   |  |  |  |   |  |
|---|--|--|--|---|--|
| <b>Tulburări gastrointestinale</b>  |  | durere abdominală, disconfort abdominal, vărsături, greață, constipație, diaree, dispepsie, xerostomie, durere dentară | umflare a limbii, gastroenterită, disfagie, meteorism  | pancreatită <sup>c</sup> , obstrucție a intestinului, ileus, incontinență fecală, fecalom <sup>c</sup> , cheilită   |  |
| <b>Tulburări hepatobiliare</b>  |  | creștere a concentrației plasmatică a transaminazelor  | creștere a concentrației plasmatică a gama-glutamil transferazei, creștere a concentrației plasmatică a enzimelor hepatice   | icter   |  |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>                     |  | erupție cutanată tranzitorie, prurit   | urticarie, alopecie, eczemă, acnee   | angioedem, erupție cutanată indusă de medicament <sup>c</sup> , hiperkeratoză, xerodermie, eritem cutanat, modificări ale culorii pielii, dermatită seboreică, mătreață             |  |
| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>           |  | durere musculoscheletală, durere lombară, artralgie  | creștere a concentrației plasmatică a creatin-fosfokinazei, spasme musculare, rigiditate articulară, inflamație a articulațiilor, slăbiciune musculară, dureri ale gâtului | rabdomioliză <sup>c</sup> , postură anormală <sup>c</sup>   |  |
| <b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>                             |  |  | incontinență urinară, polakiurie, retenție urinară, disurie  |   |  |
| <b>Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală</b> |  |  |  | sindrom de întrerupere la nou-născut (vezi pct. 4.6) <sup>c</sup>   |  |
| <b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>                        |  | amenoree   | disfuncție erectilă, tulburări de ejaculare, tulburări menstruale <sup>c</sup> , galactoree <sup>c</sup> , disfuncții sexuale, mastodinie, disconfort mamar                | priapism <sup>c</sup> , întârziere a menstruației <sup>c</sup> , ginecomastie, tumefiere mamară, mărire de volum a glandei mamare <sup>c</sup> , secreție mamară, secreție vaginală |  |

|  |  |   |   |   |  |
|--|--|---|---|---|--|
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>            |  | febră cu valori mari, astenie, fatigabilitate | edem facial, edeme, frisoane, creșterea temperaturii corpului, mers anormal, sete, durere toracică, disconfort toracic, stare generală de rău | hipotermie <sup>c</sup> , scăderea temperaturii corpului <sup>c</sup> , sindrom de întrerupere a medicamentului <sup>c</sup> , indurație <sup>c</sup> |  |
| <b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b> |  |   | cădere  |   |  |

<sup>a</sup> Se referă mai jos la ”Hiperprolactinemie”.

<sup>b</sup> Se referă mai jos la ”Simptome extrapiramidale”.

<sup>c</sup> Nu a fost observat în studiile clinice experimentale efectuate cu paliperidonă, dar a fost observat în cadrul experienței după punerea pe piață a paliperidonei

<sup>d</sup> În studiile pivot controlate placebo, diabetul zaharat a fost raportat la 0,05% dintre subiecții tratați cu paliperidonă, comparativ cu o rată de 0% în grupul la care s-a administrat placebo. Incidența generală din toate studiile clinice a fost de 0,14%, la toți subiecții tratați cu paliperidonă

<sup>e</sup> **Insomnia include:** insomnie inițială, insomnie de mijloc; **Convulsiile includ:** convulsii grand mal; **Edemele includ:** edem generalizat, edem periferic, edem cu godeu; **Tulburările menstruale includ:** menstruație neregulată, oligomenoree.

#### Reacții adverse observate la formele farmaceutice care conțin risperidonă

Paliperidona este metabolitul activ al risperidonei și, de aceea, profilele reacțiilor adverse ale acestor substanțe (atât formele farmaceutice cu administrare orală, cât și cele cu administrare injectabilă) sunt relevante unul pentru celălalt. Suplimentar reacțiilor adverse de mai sus, următoarele reacții adverse au fost observate la utilizarea medicamentelor care conțin risperidonă și se așteaptă ca ele să apară și la utilizarea paliperidonei.

**Tulburări psihice:** tulburări de alimentație asociate somnului

**Tulburări ale sistemului nervos:** afecțiuni cerebrovasculare

**Tulburări oculare:** sindrom de iris flasc (intraoperator)

**Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:** raluri

**Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:** sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Simptome extrapiramidale (SEP)*

În studiile clinice pentru schizofrenie, nu s-a observat nicio diferență între placebo și dozele de paliperidonă de 3 și 6 mg. Dependența SEP de doză a fost observată pentru cele două doze mai mari de paliperidonă (9 și 12 mg). În studiile tulburării schizoafective, incidența SEP a fost observată mai frecvent în toate grupele de doză, decât în cazul placebo, fără o corelație clară cu doza.

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

### *Creștere ponderală*

În studiile clinice pentru schizofrenie, a fost comparată proporția subiecților ce îndeplinesc criteriul de creștere ponderală de  $\geq 7\%$  din greutatea corporală, relevând o incidență similară a creșterii ponderale pentru dozele de paliperidonă de 3 mg și 6 mg, în comparație cu placebo, și o incidență mai mare a creșterii ponderale pentru dozele de paliperidonă de 9 mg și 12 mg, în comparație cu placebo.

În studiile clinice pentru tulburarea schizoafectivă, un procent mai mare de subiecți tratați cu paliperidonă (5%) au prezentat creșteri ponderale de  $\geq 7\%$ , comparativ cu subiecții din grupul la care s-a administrat placebo (1%). În studiul care a comparat două grupuri de doză (vezi pct. 5.1), creșterea ponderală de  $\geq 7\%$  a fost de 3% în grupul tratat cu doza mai mică (3-6 mg), 7% în grupul tratat cu doză mai mare (9-12 mg) și 1% în grupul la care s-a administrat placebo.

### *Hiperprolactinemie*

În studiile clinice pentru schizofrenie, a fost observată creșterea valorii prolactinei serice la 67% dintre subiecții tratați cu paliperidonă. Reacții adverse care ar putea sugera creșterea valorilor prolactinei serice (de exemplu, amenoree, galactoree, tulburări menstruale, ginecomastie) au fost raportate în total la 2% din subiecți. Maximul creșterilor medii ale concentrațiilor prolactinei serice a fost observat în general în ziua 15 a tratamentului, dar a rămas deasupra valorilor de bază la finalizarea studiului.

### Efecte ale clasei

La utilizarea antipsihoticelor pot apărea prelungire a intervalului QT, aritmii ventriculare (fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară), moarte subită neexplicată, stop cardiac și torsadă a vârfurilor. În utilizarea medicamentelor antipsihotice s-au raportat cazuri de tromboembolism venos, inclusiv cazuri de embolism pulmonar și cazuri de tromboză venoasă profundă (cu frecvență necunoscută). Paliperidona este metabolitul activ al risperidonei. Profilul de siguranță al risperidonei poate fi pertinent.

### Vârșnici

Într-un studiu efectuat la subiecți vârstnici diagnosticați cu schizofrenie, profilul de siguranță a fost similar celui observat la subiecții non-vârstnici. Paliperidona nu a fost studiată la pacienții vârstnici diagnosticați cu demență. În studiile clinice efectuate cu unele dintre celelalte antipsihotice atipice a fost raportat risc crescut de deces și de accident vascular cerebral (vezi pct. 4.4).

### Copii și adolescenți

#### *Rezumatul profilului de siguranță*

În cadrul unui studiu pe termen scurt și în două studii cu durată mai lungă efectuate cu paliperidonă sub formă de comprimate cu eliberare prelungită la adolescenți cu schizofrenie cu vârsta de 12 ani și peste, profilul general de siguranță a fost similar celui observat la adulți. La populația cumulată de adolescenți cu schizofrenie (12 ani și peste, N = 545) care au fost tratați cu paliperidonă, frecvența și tipul reacțiilor adverse au fost similare celor observate la adulți, cu excepția următoarelor reacții adverse care au fost raportate mai frecvent la adolescenții tratați cu paliperidonă, comparativ cu adulții tratați cu paliperidonă (și mai frecvent decât cu placebo): sedare/somnolență, parkinsonism, creștere a greutății corporale, infecții ale căilor respiratorii superioare, acatizie și tremor care au fost raportate foarte frecvent ( $\geq 1/10$ ) la adolescenți; dureri abdominale, galactoree, ginecomastie, acnee, dizartrie, gastroenterită, epistaxis, infecții otice, creștere a concentrației plasmatice a trigliceridelor și vertij care au fost raportate frecvent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) la adolescenți.

#### *Simptome extrapiramidale (SEP)*

În studiul pe termen scurt, controlat placebo, cu doză fixă, desfășurat la adolescenți, incidența SEP a fost mai mare decât în cazul placebo pentru toate dozele de paliperidonă, cu o frecvență crescută a SEP la doze mai mari. În toate studiile efectuate la adolescenți, SEP au apărut mai frecvent la adolescenți, comparativ cu adulții, pentru fiecare doză de paliperidonă.

#### *Creșterea greutății corporale*

În studiul pe termen scurt, controlat placebo, cu doză fixă, desfășurat la adolescenți, un procent mai mare de subiecți tratați cu paliperidonă (6-19% în funcție de doză) au înregistrat o creștere a greutății corporale de  $\geq 7\%$ , comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (2%). Nu s-a observat nicio

corelație clară cu doza. În studiul pe termen lung, cu durata de doi ani, subiecții care au fost expuși la paliperidonă în timpul ambelor studii, în regim dublu - orb și deschis, au raportat o creștere modestă în greutate (4,9 kg).

La adolescenți, creșterea în greutate trebuie evaluată în funcție de creșterea normală preconizată.

#### *Prolactina*

În cadrul studiului de fază deschisă cu durata de până la 2 ani pentru evaluarea tratamentului cu paliperidonă la adolescenți cu schizofrenie, creșterea valorilor plasmaticice ale prolactinei s-a produs la 48% dintre pacienții de sex feminin și la 60 % dintre pacienții de sex masculin. Reacții adverse care pot sugera creșterea valorilor de prolactină (de exemplu, amenoree, galactoree, tulburări menstruale, ginecomastie) au fost raportate în total la 9,3 % dintre subiecți.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

În general, semnele și simptomele anticipate sunt acelea rezultate dintr-o exagerare a efectelor farmacologice cunoscute ale paliperidonei, de exemplu somnolență și sedare, tahicardie și hipotensiune arterială, prelungire a intervalului QT și simptome extrapiramidale. Torsada vârfurilor și fibrilația ventriculară au fost raportate în asociere cu supradozajul. În caz de supradozaj acut, trebuie luată în considerare posibilitatea implicării mai multor medicamente.

În evaluarea necesităților de tratament și recuperare trebuie luată în considerare caracteristica de eliberare prelungită a medicamentului. Nu există un antidot specific pentru paliperidonă. Trebuie instituite măsurile generale de susținere. Trebuie stabilită și menținută permeabilitatea căilor respiratorii și trebuie asigurate oxigenarea și ventilația adecvate. Monitorizarea cardiovasculară trebuie să înceapă imediat și trebuie să includă monitorizarea electrocardiografică continuă pentru depistarea posibilelor aritmii.

Hipotensiunea arterială și colapsul circulator trebuie tratate prin măsuri adecvate precum administrare de soluții intravenos și/sau simpatomimetice. Trebuie luată în considerare administrarea de cărbune activat împreună cu un laxativ. În caz de simptome extrapiramidale severe, trebuie administrate medicamente anticolinergice. Supravegherea atentă și monitorizarea trebuie să continue până când pacientul își revine.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

*Grupă farmacoterapeutică:* Psiholeptice, alte antipsihotice, codul ATC: N05AX13.

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

#### Mecanism de acțiune

Paliperidona este un blocant selectiv al efectelor monoaminelor, ale căror proprietăți farmacologice sunt diferite de cele ale neurolepticelor tradiționale. Paliperidona se leagă puternic de receptorii serotoninergici 5-HT<sub>2</sub> și dopaminergici D<sub>2</sub>. Paliperidona blochează, de asemenea, receptorii adrenergici alfa<sub>1</sub> și, într-o măsură mai mică, receptorii histaminergici H<sub>1</sub> și adrenergici alfa<sub>2</sub>.

Activitatea farmacologică a enantiomerilor (+)- și (-) de paliperidonă este calitativ și cantitativ similară.

Paliperidona nu se leagă de receptorii colinergici. Chiar dacă paliperidona este un antagonist D<sub>2</sub> puternic, despre care se crede că îmbunătățește simptomele pozitive ale schizofreniei, aceasta provoacă mai puțin frecvent catalepsie și reduce într-o măsură mai mică funcțiile motorii, comparativ cu neurolepticele tradiționale. Antagonismul serotoninergic central dominant poate reduce tendința paliperidonei de a determina reacții adverse extrapiramidale.

### Eficacitate clinică

#### *Schizofrenie*

Eficacitatea paliperidonei în tratamentul schizofreniei a fost stabilită în trei studii clinice multicentrice, controlate placebo, dublu-orb, cu durata de 6 săptămâni, la subiecți care îndeplineau criteriile DSM-IV pentru schizofrenie. Dozele de paliperidonă, care au variat în cele trei studii, au fost cuprinse între 3 până la 15 mg o dată pe zi. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost definit ca scăderea scorului total obținut pe Scala sindroamelor pozitive și negative (PANSS) după cum este arătat în tabelul următor. PANSS este un inventar validat cu articole multiple, compus din cinci factori pentru evaluarea simptomelor pozitive, simptomelor negative, gândurilor dezorganizate, ostilității necontrolate/emoțiilor și anxietății/depresiei. Toate dozele testate de paliperidonă s-au diferențiat de placebo în ziua 4 ( $p < 0,05$ ). Criteriile secundare predefinite au cuprins rezultatele pe scala Performanța personală și socială (PSP) și scala Impresia clinică globală-Severitate (CGI-S). În toate cele trei studii, paliperidona a fost superioară placebo în ceea ce privește evaluarea cu PSP și CGI-S. De asemenea, eficacitatea a fost evaluată prin calcularea răspunsului la tratament (definit ca o scădere a scorului total PANSS  $\geq 30\%$ ), ca un criteriu final de evaluare secundar.

| Studii pentru schizofrenie: Scala sindroamelor pozitive și negative pentru schizofrenie (PANSS) scor total – Modificări la momentul final al studiului (LOCF) față de valorile inițiale - pentru studiile R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 și R076477-SCH-305: set de analiză intenție de tratament. |              |                      |                      |                      |                       |
|--|--------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
|  | Placebo      | Paliperidonă<br>3 mg | Paliperidonă<br>6 mg | Paliperidonă<br>9 mg | Paliperidonă<br>12 mg |
| <b>R076477-SCH-303</b>   | (N = 126)    |                      | (N = 123)            | (N = 122)            | (N = 129)             |
| Valoarea medie la momentul inițial (DS)  | 94,1 (10,74) |                      | 94,3 (10,48)         | 93,2 (11,90)         | 94,6 (10,98)          |
| Valoarea medie a modificării (DS)  | -4,1 (23,16) |                      | -17,9 (22,23)        | -17,2 (20,23)        | -23,3 (20,12)         |
| Valoarea p (vs. placebo)   |              |                      | < 0,001              | < 0,001              | < 0,001               |
| Dif. mediilor celor mai mici pătrate minime (ES)   |              |                      | -13,7 (2,63)         | -13,5 (2,63)         | -18,9 (2,60)          |
| <b>R076477-SCH-304</b>   | (N = 105)    |                      | (N = 111)            |                      | (N = 111)             |
| Valoarea medie la momentul inițial (DS)  | 93,6 (11,71) |                      | 92,3 (11,96)         |                      | 94,1 (11,42)          |
| Valoarea medie a modificării (DS)  | -8,0 (21,48) |                      | -15,7 (18,89)        |                      | -17,5 (19,83)         |
| Valoarea p (vs. placebo)   |              |                      | 0,006                |                      | < 0,001               |
| Dif. mediilor celor mai mici pătrate minime (ES)   |              |                      | -7,0 (2,36)          |                      | -8,5 (2,35)           |
| <b>R076477-SCH-305</b>   | (N = 120)    | (N = 123)            |                      | (N = 123)            |                       |
| Valoarea medie la momentul inițial (DS)  | 93,9 (12,66) | 91,6 (12,19)         |                      | 93,9 (13,20)         |                       |
| Valoarea medie a modificării (DS)  | -2,8 (20,89) | -15,0 (19,61)        |                      | -16,3 (21,81)        |                       |
| Valoarea p (vs. placebo)   |              | < 0,001              |                      | < 0,001              |                       |
| Dif. mediilor celor mai mici pătrate minime (ES)   |              | -11,6 (2,35)         |                      | -12,9 (2,34)         |                       |

Notă: modificarea negativă a scorului indică ameliorare. Pentru toate cele 3 studii, a fost inclus un comparator activ (olanzapină în doză de 10 mg). LOCF = ultima observație raportată. A fost utilizată versiunea 1-7 a PANSS. O doză de 15 mg a fost de asemenea inclusă în studiul R076477-SCH-305, dar rezultatele nu sunt prezentate, deoarece aceasta depășește doza zilnică maximă recomandată de 12 mg.

| Studii pentru schizofrenie: Procentul subiecților cu statut responsiv la criteriul final de evaluare LOCF |           |                      |                      |                      |                       |
|---|-----------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| Studiile R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, și R076477-SCH-305: Setul de analiză Intenție-de-Tratament     |           |                      |                      |                      |                       |
|   | Placebo   | Paliperidonă<br>3 mg | Paliperidonă<br>6 mg | Paliperidonă<br>9 mg | Paliperidonă<br>12 mg |
| <b>R076477-SCH-303</b>  |           |                      |                      |                      |                       |
| N   | 126       |                      | 123                  | 122                  | 129                   |
| Responsiv, n (%)  | 38 (30,2) |                      | 69 (56,1)            | 62 (50,8)            | 79 (61,2)             |
| Non-responsiv, n (%)  | 88 (69,8) |                      | 54 (43,9)            | 60 (49,2)            | 50 (38,8)             |
| Valoarea p (vs Placebo)   | --        |                      | < 0,001              | 0,001                | < 0,001               |
| <b>R076477-SCH-304</b>  |           |                      |                      |                      |                       |
| N   | 105       |                      | 110                  |                      | 111                   |
| Responsiv, n (%)  | 36 (34,3) |                      | 55 (50,0)            |                      | 57 (51,4)             |
| Non-responsiv, n (%)  | 69 (65,7) |                      | 55 (50,0)            |                      | 54 (48,6)             |
| Valoarea p (vs Placebo)   | --        |                      | 0,025                |                      | 0,012                 |
| <b>R076477-SCH-305</b>  |           |                      |                      |                      |                       |
| N   | 120       | 123                  |                      | 123                  |                       |
| Responsiv, n (%)  | 22 (18,3) | 49 (39,8)            |                      | 56 (45,5)            |                       |
| Non-responsiv, n (%)  | 98 (81,7) | 74 (60,2)            |                      | 67 (54,5)            |                       |
| Valoarea p (vs Placebo)   | --        | 0,001                |                      | < 0,001              |                       |

Într-un studiu clinic pe termen lung conceput să evalueze menținerea efectului, paliperidona a fost semnificativ mai eficientă decât placebo în menținerea controlului simptomelor și amânarea recăderilor de schizofrenie. După ce au fost tratați pentru un episod acut timp de 6 săptămâni și stabiliți suplimentar pentru alte 8 săptămâni cu paliperidonă (în doze variind de la 3 la 15 mg o dată pe zi) pacienții au fost apoi randomizați în modalitate dublu-orb pentru a continua fie cu paliperidonă sau cu placebo până la apariția unei recăderi în simptomele schizofreniei. Studiul clinic a fost oprit precoce din motive de eficacitate prin demonstrarea unui timp semnificativ mai lung până la recădere la pacienții tratați cu paliperidonă, comparativ cu placebo ( $p = 0,0053$ ).

#### *Tulburare schizoafectivă*

Eficacitatea paliperidonei în tratamentul acut al simptomelor psihotice sau maniacale din tulburarea schizoafectivă a fost determinată prin două studii controlate placebo efectuate la subiecți adulți, dar nu vârstnici, pe perioada a 6 săptămâni. Subiecții înscriși 1) au îndeplinit criteriile DSM-IV pentru tulburare schizoafectivă, confirmată prin Interviu clinic structurat pentru Tulburări DSM-IV, 2) au înregistrat un scor total de cel puțin 60 pe Scala de sindroame pozitive și negative (PANSS) și 3) au prezentat simptome pronunțate legate de dispoziție, confirmate de un scor de cel puțin 16 pe Scala Young de clasificare a maniei (YMRS) și/sau pe Scala Hamilton 21 pentru depresie (HAM-D 21). Populația a inclus subiecți cu tipuri de tulburare schizoafectivă bipolară și depresivă. Într-unul dintre aceste studii, eficacitatea a fost evaluată la 211 subiecți cărora li s-au administrat doze flexibile de paliperidonă (3-12 mg, o dată pe zi). În celălalt studiu, eficacitatea a fost evaluată la 203 subiecți cărora li s-a administrat una dintre cele două doze de paliperidonă: 6 mg cu posibilitatea de reducere la 3 mg ( $n = 105$ ) sau 12 mg cu posibilitatea de reducere la 9 mg ( $n = 98$ ), o dată pe zi. Ambele studii au inclus subiecți cărora li s-a administrat paliperidonă fie ca monoterapie, fie în asociere cu stabilizatori de dispoziție și/sau antidepressive. Doza a fost administrată dimineața, fără a se ține cont de mese. Eficacitatea a fost evaluată utilizând PANSS.

Grupul căruia i s-a administrat paliperidonă în cadrul studiului cu doze flexibile (doze între 3 și 12 mg pe zi, cu doza medie modală de 8,6 mg pe zi) și grupul căruia i s-a administrat o doză mai mare de paliperidonă în cadrul studiului cu două valori de doze (12 mg pe zi cu posibilitatea de reducere la 9 mg pe zi) au înregistrat la 6 săptămâni rezultate PANSS superioare față de placebo. În grupul cu doze mai mici, în cadrul studiului cu două valori de doze (6 mg pe zi cu posibilitatea de reducere la 3 mg pe zi), paliperidona nu a fost semnificativ diferită de placebo conform măsurătorilor PANSS. Doza de 3 mg a fost administrată unui număr redus de subiecți în cadrul ambelor studii și nu a putut fi stabilită eficacitatea acestei doze. Au fost înregistrate îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic ale simptomelor maniacale măsurate de YMRS (scala secundară de eficacitate) în rândul pacienților incluși în studiul cu doze flexibile și al celor cărora li s-a administrat doza mai mare de paliperidonă în cadrul celui de-al doilea studiu.

Considerând rezultatele cumulate ale ambelor studii (date centralizate de studiu), la momentul final



paliperidona a îmbunătățit simptomele psihotice și maniacale din tulburarea schizoafectivă, față de placebo, când a fost administrată fie ca monoterapie, fie în asociere cu stabilizatori de dispoziție și/sau antidepresive. Cu toate acestea, per global, intensitatea efectului observat ca urmare a măsurătorilor PANSS și YMRS în cadrul monoterapiei a fost mai mare decât în cazul administrării concomitente de antidepresive și/sau de stabilizatori de dispoziție. Mai mult, în rândul populației globale, paliperidona nu a fost eficace la subgrupul de pacienți cărora li s-a administrat concomitent un stabilizator de dispoziție și un antidepresiv în ceea ce privește simptomele psihotice, dar numărul lor a fost mic (30 respondenți în grupul de tratament cu paliperidonă și 20 de respondenți în grupul cu administrare de placebo). În plus, în studiul SCA-3001 în rândul populației în Intenție-de-Tratament (ITT), efectul asupra simptomelor psihotice măsurat de PANSS a fost evident mai puțin pronunțat și nu a atins semnificația statistică la pacienții cărora li s-au administrat concomitent stabilizatori de dispoziție și/sau antidepresive. Nu a fost demonstrat un efect al paliperidonei asupra simptomelor depresive în aceste studii, dar a fost demonstrat într-un studiu pe termen lung efectuat cu paliperidonă în forma farmaceutică injectabilă cu acțiune prelungită (descriș mai jos în această secțiune).

O examinare a subgrupurilor de populație nu a evidențiat nicio dovadă privind diferențierea responsivității bazată pe sex, vârstă sau regiune geografică. Datele au fost insuficiente pentru a cerceta efectele diferențiate pe criteriul rasei. De asemenea, eficacitatea a fost evaluată prin calcularea răspunsului la tratament (definit ca o scădere a scorului total PANSS  $\geq 30\%$  și a scorului CGI-C  $\leq 2$ ) ca și criteriu final de evaluare secundar.

| Studii pentru tulburarea schizoafectivă: Parametrul primar de eficacitate, Modificarea scorului total PANSS față de valoarea inițială în studiile R076477-SCA-3001 și R076477-SCA-3002: Setul de analiză Intenție-de-Tratament |              |   |  |   |
|--|--------------|---|--|---|
|  | Placebo      | Paliperidonă<br>Doză mai mică<br>(3-6 mg) | Paliperidonă<br>Doză mai mare<br>(9-12 mg) | Paliperidonă<br>Doză flexibilă<br>(3-12 mg) |
| <b>R076477-SCA-3001</b>  | (N = 107)    | (N = 105)                                 | (N = 98)                                   |   |
| Valoarea medie la momentul inițial (DS)  | 91.6 (12.5)  | 95.9 (13.0)                               | 92.7 (12.6)                                |   |
| Valoarea medie a modificării (DS)  | -21.7 (21.4) | -27.4 (22.1)                              | -30.6 (19.1)                               |   |
| Valoarea p (vs. placebo)   |              | 0.187                                     | 0.003                                      |   |
| Dif. mediilor celor mai mici pătrate minime (ES)   |              | -3.6 (2.7)                                | -8.3 (2.8)                                 |   |
| <b>R076477-SCA-3002</b>  | (N = 93)     |   |  | (N = 211)                                   |
| Valoarea medie la momentul inițial (DS)  | 91.7 (12.1)  |   |  | 92.3 (13.5)                                 |
| Valoarea medie a modificării (DS)  | -10.8 (18.7) |   |  | -20.0 (20.23)                               |
| Valoarea p (vs. placebo)   |              |   |  | < 0.001                                     |
| Dif. mediilor celor mai mici pătrate minime (ES)   |              |   |  | -13.5 (2.63)                                |

Notă: Modificarea negativă a scorului indică ameliorare. LOCF (last observation carried forward) = ultima observație raportată.

| Studii pentru tulburarea schizoafectivă: Parametrul secundar de eficacitate, Procentul de subiecți cu statut responsiv la criteriul LOCF: Studiile R076477-SCA-3001 și R076477-SCA-3002: Setul de analiză Intenție-de-Tratament |           |   |  |   |
|---|-----------|---|--|---|
|   | Placebo   | Paliperidonă<br>Doză mai mică<br>(3-6 mg) | Paliperidonă<br>Doză mai mare<br>(9-12 mg) | Paliperidonă<br>Doză flexibilă<br>(3-12 mg) |
| <b>R076477-SCA-3001</b>   |           |   |  |   |
| N   | 107       | 104                                       | 98   |   |
| Responsiv, n (%)  | 43 (40,2) | 59 (56,7)                                 | 61 (62,2)                                  |   |
| Non-responsiv, n (%)  | 64 (59,8) | 45 (43,3)                                 | 37 (37,8)                                  |   |
| Valoarea p (vs Placebo)   | --        | 0,008                                     | 0,001                                      |   |
| <b>R076477-SCA-3002</b>   |           |   |  |   |
| N   | 93        |   |  | 210   |
| Responsiv, n (%)  | 26 (28,0) |   |  | 85 (40,5)                                   |
| Non-responsiv, n (%)  | 67 (72,0) |   |  | 125 (59,5)                                  |

|                         |    |  |  |       |
|-------------------------|----|--|--|-------|
| Valoarea p (vs Placebo) | -- |  |  | 0,046 |
|-------------------------|----|--|--|-------|

Răspuns definit ca scădere a scorului total PANSS  $\geq 30\%$  și a scorului CGI-C  $\leq 2$

Într-un studiu pe termen lung conceput să evalueze menținerea efectului, paliperidona sub forma farmaceutică injectabilă cu acțiune prelungită a fost semnificativ mai eficace decât placebo în menținerea controlului simptomelor și amânarea recăderilor simptomelor psihotice, maniacale, depresive din tulburarea schizoafectivă. După ce au fost tratați cu succes pentru un episod psihotic acut sau pentru modificarea dispoziției timp de 13 săptămâni și stabiliți pentru încă 12 săptămâni, cu paliperidonă sub forma farmaceutică injectabilă cu acțiune prelungită (doze variind de la 50 mg până la 150 mg), în faza de prevenție a recăderilor a studiului, pacienții au fost randomizați dublu-orb timp de 15 luni, pentru a continua fie cu paliperidonă sub forma farmaceutică injectabilă cu eliberare prelungită, fie cu placebo, până la apariția unei recăderi a simptomelor schizoafective. Studiul a arătat un timp semnificativ mai lung până la recădere la pacienții cărora li s-a administrat paliperidonă sub forma farmaceutică injectabilă cu acțiune prelungită, comparativ cu placebo ( $p < 0,001$ ).

#### Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de a se depune rezultatele studiilor efectuate cu paliperidonă la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul tulburărilor schizoafective. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

#### Eficacitatea paliperidonei în tratamentul schizofreniei la adolescenți cu vârste între 12 și 14 ani nu a fost stabilită.

Eficacitatea paliperidonei la adolescenți cu schizofrenie (paliperidonă N = 149, placebo N = 51) a fost studiată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu durata de 6 săptămâni în care s-a utilizat un protocol cu grup de tratament în doză fixă în funcție de greutatea corporală, în intervalul de doze de la 1,5 mg pe zi la 12 mg pe zi. Subiecții aveau vârste cuprinse între 12 și 17 ani și întruneau criteriile DSM-IV pentru schizofrenie. Eficacitatea a fost evaluată folosind scorul PANSS. Acest studiu a demonstrat eficacitatea paliperidonei la adolescenți cu schizofrenie la grupul la care s-a utilizat doza medie. Secundar analizei dozei s-a demonstrat eficacitatea dozelor de 3 mg, 6 mg și 12 mg administrate o dată pe zi.

| Studiul la adolescenți cu schizofrenie: R076477-PSZ-3001: cu durata de 6 săptămâni, în doză fixă, controlat placebo, Setul de analiză Intenție de Tratament. Modificarea criteriului final de evaluare LOCF față de momentul inițial  |                        |  |   |  |
|---|------------------------|--|---|--|
|   | Placebo<br>N = 51      | paliperidonă<br>Doză mică 1,5 mg<br>N = 54 | paliperidonă<br>Doză medie 3 sau<br>6 mg*<br>N = 48 | paliperidonă<br>Doză mare<br>6 sau 12 mg**<br>N = 47 |
| <b>Modificarea scorului PANSS</b>   |                        |  |   |  |
| Valoarea medie la momentul inițial (DS)   | 90,6 (12,13)           | 91,6 (12,54)                               | 90,6 (14,01)  | 91,5 (13,86)   |
| Valoarea medie a modificării (DS)   | -7,9 (20,15)           | -9,8 (16,31)                               | -17,3 (14,33)                                       | -13,8 (15,74)  |
| Valoarea p (vs. placebo)  |                        | 0,508                                      | 0,006   | 0,086  |
| Dif. metoda celor mai mici pătrate (ES)   |                        | -2,1 (3,17)                                | -10,1 (3,27)  | -6,6 (3,29)  |
| <b>Analiza răspunsului</b> Responsiv, n (%) Non-responsiv, n (%)  | 17 (33,3)<br>34 (66,7) | 21 (38,9)<br>33 (61,1)                     | 31 (64,6)<br>17 (35,4)                              | 24 (51,1)<br>23 (48,9)                               |
| Valoarea p (vs placebo)   |                        | 0,479                                      | 0,001   | 0,043  |
| Răspunsul definit ca scădere a scorului total PANSS $\geq 20\%$ față de valoarea inițială<br>Notă: modificarea în negativ a scorului indică îmbunătățire. LOCF (last observation carried forward) = ultima observație raportată.<br>*Grupul cu doză medie: 3 mg pentru subiecți < 51 kg, 6 mg pentru subiecți $\geq 51$ kg<br>**Grupul cu doză mare: 6 mg pentru subiecți < 51 kg, 12 mg pentru subiecți $\geq 51$ kg |                        |  |   |  |

Eficacitatea paliperidonei în doze din cadrul unui interval flexibil de la 3 mg pe zi până la 9 mg pe zi la adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste) cu schizofrenie (paliperidonă N = 112, aripiprazol N =

114) a fost de asemenea evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat activ care a inclus o fază de tratament activ, dublu-orb, cu durată de 8 săptămâni și o fază de întreținere în regim dublu-orb, cu durată de 18 săptămâni. Modificarea scorurilor totale PANSS de la momentul inițial până în săptămâna 8 și săptămâna 26 a fost similară numeric între grupurile de tratament cu paliperidonă și aripiprazol. În plus, diferența între cele două grupuri de tratament în ceea ce privește procentul de pacienți care prezentau o îmbunătățire  $\geq 20\%$  a scorului total PANSS în săptămâna 26 a fost similară numeric.

| Studiul la adolescenți cu schizofrenie: R076477-PSZ-3003: cu durată de 26 săptămâni, cu doză flexibilă, controlat activ, Setul de analiză Intenție de Tratament. Modificarea criteriului final de evaluare LOCF față de momentul inițial |                                |                                |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
|  | paliperidonă<br>3-9 mg N = 112 | aripiprazol<br>5-15 mg N = 114 |
| <b>Modificarea scorului PANSS</b>  |                                |                                |
| <b>Criteriul final de evaluare după 8 săptămâni de tratament activ</b>   |                                |                                |
| Valoarea medie la momentul inițial (DS)  | 89,6 (12,22)                   | 92,0 (12,09)                   |
| Valoarea medie a modificării (DS)  | -19,3 (13,80)                  | -19,8 (14,56)                  |
| Valoarea p (vs. aripiprazol)   | 0,935                          |                                |
| Dif. metoda celor mai mici pătrate (ES)  | 0,1 (1,83)                     |                                |
| <b>Modificarea scorului PANSS</b>  |                                |                                |
| <b>Criteriul final de evaluare la 26 săptămâni</b>   |                                |                                |
| Valoarea medie la momentul inițial (DS)  | 89,6 (12,22)                   | 92,0 (12,09)                   |
| Valoarea medie a modificării (DS)  | -25,6 (16,88)                  | -26,8 (18,82)                  |
| Valoarea p (vs. aripiprazol)   | 0,877                          |                                |
| Dif. metoda celor mai mici pătrate (ES)  | -0,3 (2,20)                    |                                |
| <b>Analiza răspunsului</b>   |                                |                                |
| <b>Criteriul final de evaluare la 26 săptămâni</b>   |                                |                                |
| Responsiv, n (%)   | 86 (76,8)                      | 93 (81,6)                      |
| Non-responsiv, n (%)   | 26 (23,2)                      | 21 (18,4)                      |
| Valoarea p (vs. aripiprazol)   | 0,444                          |                                |

Răspunsul definit ca scădere a scorului total PANSS  $\geq 20\%$  față de valoarea inițială

Notă: modificarea în negativ a scorului indică îmbunătățire. LOCF (last observation carried forward) = ultima observație raportată.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica paliperidonei după administrarea de paliperidonă este proporțională cu doza în limitele intervalului de doze recomandate (3 până la 12 mg).

### Absorbție

După o doză unică, paliperidona demonstrează o rată de eliberare graduală ascendentă, permițând concentrațiilor plasmatiche de paliperidonă să crească constant pentru a atinge concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) la aproximativ 24 de ore după administrare. În cazul administrării paliperidonei o dată pe zi, concentrațiile paliperidonei la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 4-5 zile la cei mai mulți dintre pacienți.

Paliperidona este metabolitul activ al risperidonei. Caracteristicile de eliberare ale paliperidonei au ca rezultat fluctuații minime între concentrația serică minimă și maximă, în comparație cu cele observate cu risperidona sub formă de eliberare imediată (indexul de fluctuație de 38% față de 125%).

Biodisponibilitatea orală absolută a paliperidonei după administrarea de paliperidonă este de 28% (ÎI 90% de 23-33%).

Administrarea de comprimate cu eliberare prelungită de paliperidonă cu o masă standard hiperlipidică/hipercalorică crește  $C_{max}$  și ASC ale paliperidonei cu până la 50-60%, în comparație cu administrarea în condiții de repaus alimentar.

### Distribuție

Paliperidona se distribuie rapid. Volumul aparent de distribuție este de 487 l. Legarea paliperidonei de proteinele plasmatică este de 74%. Aceasta se leagă în principal de  $\alpha_1$ -glicoproteina acidă și albumină.

#### Metabolizare și eliminare

La o săptămână după administrarea orală a unei doze unice de 1 mg de  $^{14}\text{C}$ -paliperidonă cu eliberare imediată, 59% din doză a fost excretată nemodificată în urină, indicând că paliperidona nu este metabolizată în mare parte în ficat. Aproximativ 80% din radioactivitatea administrată este regăsită în urină și 11% în materiile fecale. Patru căi metabolice au fost identificate *in vivo*, niciuna dintre acestea creditată cu mai mult decât 6,5% din doză: dealchilare, hidroxilare, dehidrogenare și scindare benzisoxazolică.

Cu toate că studiile *in vitro* sugerează un rol pentru CYP2D6 și CYP3A4 în metabolizarea paliperidonei, nu există nicio dovadă *in vivo* că aceste izoenzime joacă un rol important în metabolizarea paliperidonei. Analizele de farmacocinetică populațională nu indică nicio diferență decelabilă în clearance-ul aparent al paliperidonei după administrarea de paliperidonă între metabolizatorii puternici și metabolizatorii slabi ai substraturilor CYP2D6. Studiile *in vitro* pe microzomii hepatici umani au arătat că paliperidona nu inhibă substanțial metabolizarea medicamentelor prin intermediul izoenzimelor citocromului P450, inclusiv CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 și CYP3A5. Timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de circa 23 de ore.

Studiile *in vitro* au demonstrat că paliperidona este un substrat gpP și un inhibitor slab al gpP la concentrații ridicate. Nu sunt disponibile niciun fel de date *in vivo* și importanța clinică este necunoscută.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Insuficiență hepatică

Paliperidona nu este metabolizată în mare parte în ficat. Într-un studiu care a inclus subiecți cu insuficiență hepatică moderată (clasa B în clasificarea Child-Pugh) concentrațiile plasmatică ale paliperidonei libere au fost similare celor ale subiecților sănătoși. Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C în clasificarea Child-Pugh).

##### Insuficiență renală

Eliminarea paliperidonei a scăzut cu scăderea funcției renale. Clearance-ul total al paliperidonei a fost redus cu 32% la subiecții cu scădere a funcției renale în insuficiența renală ușoară (Clearance creatinină [ClCr] = 50 la < 80 ml/min), cu 64% în cea moderată (ClCr = 30 la < 50 ml/min) și 71% în cea severă (Cl Cr = < 30 ml/min). Media timpului terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare a paliperidonei a fost de 24, 40 și 51 de ore la subiecții cu, respectiv, insuficiență renală ușoară, moderată și severă, în comparație cu 23 de ore la subiecții cu funcție renală normală (ClCr  $\geq$  80 ml/min).

##### Vârstnici

Datele rezultate dintr-un studiu de farmacocinetică la subiecți vârstnici ( $\geq$  65 de ani, n = 26) au indicat faptul că clearance-ul aparent al paliperidonei la starea de echilibru după administrarea de paliperidonă a fost cu 20% mai scăzut în comparație cu cel al subiecților sănătoși. Totuși, nu a existat un efect decelabil al vârstei în analiza farmacocinetică populațională implicând subiecții cu schizofrenie după corectarea scăderii legate de vârstă a ClCr.

##### Adolescenți

Expunerea sistemică la paliperidonă la adolescenți (cu vârsta de 15 ani și peste) a fost comparabilă cu cea observată la adulți. La adolescenții cu o greutate corporală < 51 kg, s-a observat o expunere mai mare cu 23% comparativ cu adolescenții cu greutatea  $\geq$  51 kg. Vârsta nu a influențat expunerea la paliperidonă.

##### Apartenență etnică

După administrarea de paliperidonă, analiza farmacocinetică populațională nu a adus dovezi despre diferențe legate de originea etnică în farmacocinetica paliperidonei.

## Sex

Clearance-ul aparent al paliperidonei după administrarea de paliperidonă este cu aproximativ 19% mai scăzut la femei decât la bărbați. Această diferență este explicată în cea mai mare parte prin diferențele în ceea ce privește masa corporală non-adipoasă și clearance-ul creatininei între bărbați și femei.

## Statutul de fumător

Pe baza studiilor *in vitro* utilizând enzime hepatice umane, paliperidona nu este un substrat pentru CYP1A2; de aceea, fumatul nu ar trebui să aibă un efect asupra farmacocineticii paliperidonei. O evaluare farmacocinetică populațională a arătat o expunere ușor mai scăzută la paliperidonă la fumători în comparație cu nefumătorii. Totuși, este puțin probabil ca diferența să fie de importanță clinică.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Studii de toxicitate cu doze repetate de paliperidonă la șobolan și câine au arătat în principal efecte farmacologice, precum sedare și efecte mediate de prolactină la nivelul glandelor mamare și organelor genitale. Paliperidona nu a fost teratogenă la șobolan și iepure. În studiile asupra funcției de reproducere la șobolan, efectuate cu risperidonă, care este convertită în proporție mare la paliperidonă la șobolan și om, s-a observat o reducere a greutateii la naștere și a supraviețuirii descendenților. Alți antagoniști ai dopaminei, când sunt administrați animalelor gestante, au determinat efecte nocive asupra învățării și dezvoltării motorii a descendenților. Paliperidona nu a fost genotoxică într-o baterie de teste. În studiile de carcinogenitate efectuate cu risperidonă administrată oral la șobolani și șoareci au fost observate creșterea numărului de adenoame ale glandei pituitare (șoareci), adenoame ale pancreasului endocrin (șobolan) și adenoame ale glandelor mamare (ambele specii). Aceste tumori pot fi corelate cu un antagonism prelungit al receptorilor D<sub>2</sub> dopaminergici și cu hiperprolactinemia. Nu este cunoscută importanța acestor informații despre aceste tumori ale rozătoarelor în termenii riscului pentru om.

În cadrul unui studiu cu durată de 7 săptămâni pentru evaluarea toxicității la pui de șobolani la care s-au administrat oral doze de paliperidonă de până la 2,5 mg/kg/zi, ceea ce corespunde unei expuneri aproximativ egale cu expunerea clinică pe baza ASC, nu au fost observate efecte asupra creșterii, maturizării sexuale și funcției de reproducere. Paliperidona nu a afectat la masculi dezvoltarea neuro-comportamentală la doze de până la 2,5 mg /kg/zi. La femele, la doza de 2,5 mg/kg/zi a fost observat un efect asupra învățării și memoriei. Acest efect nu a fost observat după întreruperea tratamentului. Într-un studiu cu durată de 40 săptămâni pentru evaluarea toxicității la puii de câine la care s-au administrat oral doze de risperidonă (care este convertită în proporție mare la paliperidonă) de până la 5 mg/kg/zi, au fost observate efecte asupra maturizării sexuale, a creșterii oaselor lungi și a densității minerale la nivelul femurului la valori de expunere de trei ori mai mari decât expunerea clinică pe baza ASC.

## **6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### **Nucleu**

Macrogol 200 000

Macrogol 7 000 000

Macrogol 4000

Butilhidroxitoluen

Povidonă

Clorură de sodiu

Celuloză microcristalină

Stearat de magneziu

Oxid roșu de fer (E172)

Hidroxipropilceluloză

Acetat de celuloză

**Film**

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Talc

Propilenglicol

Oxid galben de fer (E172) – *numai pentru Parnido 6 mg*

Oxid roșu de fer (E172) – *numai pentru Parnido 9 mg*

**Cerneala de inscripționare**

Shellac

Oxid negru de fer (E172)

Propilenglicol

**6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de păstrare**

3 ani

**6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister (din OPA/Al/PVC//Al): cutie cu 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 comprimate cu eliberare prelungită.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

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

15582/2024/01-07

15583/2024/01-07

15584/2024/01-07

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIREA AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Iunie 2018

Data reînnoirii autorizației: August 2024

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2024