

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20190115/16
Разрешение №	B61M7Mh-54056-2
Издание №	06.04.2021

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Палиперидон Тева 3 mg таблетки с удължено освобождаване  
Paliperidone Teva 3 mg prolonged-release tablets

Палиперидон Тева 6 mg таблетки с удължено освобождаване  
Paliperidone Teva 6 mg prolonged-release tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Палиперидон Тева 3 mg: Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 3 mg палиперидон (*paliperidone*).

Палиперидон Тева 6 mg: Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 6 mg палиперидон (*paliperidone*).

#### Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 15,7 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Палиперидон Тева 3 mg: бели до сивкаво-бели кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с възможно неравна повърхност, с означение P3 от едната страна на таблетката. Диаметър: приблизително 9 mm.

Палиперидон Тева 6 mg: кафеникаво-жълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с възможно неравна повърхност, с означение P6 от едната страна на таблетката. Диаметър: приблизително 9 mm.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Палиперидон Тева е показан за лечение на шизофрения при възрастни и при юноши на 15 и повече години.

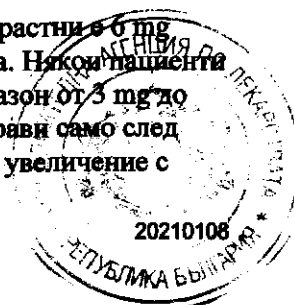
Палиперидон Тева е показан за лечение на шизоафективно разстройство при възрастни.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

##### *Шизофрения (възрастни)*

Препоръчителната доза Палиперидон Тева за лечение на шизофрения при възрастни е 6 mg веднъж дневно, приложена сутрин. Не се изисква титриране на началната доза. Някои пациенти могат да имат полза от по-ниски или по-високи дози в препоръчителния диапазон от 3 mg до 12 mg веднъж дневно. Коригиране на дозата, ако е показано, трябва да се направи само след клинична преоценка. Когато е показано увеличаване на дозата, се препоръчва увеличение с



3 mg/ден, което трябва да се извършва на интервали от повече от 5 дни.

#### *Шизоафективно разстройство (възрастни)*

Препоръчителната доза Палиперидон Тева за лечение на шизоафективно разстройство при възрастни е 6 mg веднъж дневно, приложена сутрин. Не се изисква титриране на началната доза. Някои пациенти могат да имат полза от по-високи дози в препоръчителния диапазон от 6 mg до 12 mg веднъж дневно. Коригиране на дозата, ако е показано, трябва да се прави само след клинична преоценка. Когато е показано увеличаване на дозата, се препоръчва увеличение с 3 mg/ден, което трябва да се извършва на интервали от повече от 4 дни.

#### *Превключване към други антипсихотични лекарствени продукти*

Липсват систематично събрани данни, които да се отнасят специално за пациенти, преминаващи от Палиперидон Тева към други антипсихотични лекарствени продукти. Поради различните фармакодинамични и фармакокинетични профили на антипсихотичните лекарствени продукти, е необходим надзор от клиницист, когато превключването от един лекарствен продукт към друг се счита за обосновано от медицинска гледна точка.

#### *Старческа възраст*

Препоръките за дозиране при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция ( $\geq 80$  ml/min) са както при възрастни с нормална бъбречна функция. Все пак, тъй като пациентите в старческа възраст може да имат намалена бъбречна функция, може да се наложи коригиране на дозата според състоянието на тяхната бъбречна функция (вж. по-долу *Бъбречно увреждане*). Палиперидон Тева трябва да се използва с повишено внимание при пациенти в старческа възраст с деменция с рискови фактори за инсулт (вж. точка 4.4). Безопасността и ефикасността на Палиперидон Тева при пациенти > 65 годишна възраст с шизоафективно разстройство не са проучвани.

#### *Чернодробно увреждане*

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Тъй като палиперидон не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане, при такива пациенти се препоръчва повишено внимание.

#### *Бъбречно увреждане*

За пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\geq 50$  до  $< 80$  ml/min), препоръчителната начална доза е 3 mg веднъж дневно. Дозата може да бъде увеличена до 6 mg веднъж дневно въз основа на клиничния отговор и поносимостта.

За пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\geq 10$  до  $< 50$  ml/min), препоръчителната начална доза палиперидон е 3 mg през ден, която може да бъде увеличена до 3 mg веднъж дневно след клинична преоценка. Тъй като палиперидон не е проучван при пациенти с креатининов клирънс под 10 ml/min, употребата му не се препоръчва при такива пациенти.

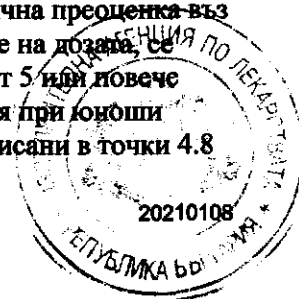
#### **Педиатрична популация**

Шизофрения: препоръчителната начална доза Палиперидон Тева за лечение на шизофрения при юноши на 15 и повече години е 3 mg веднъж дневно, приложена сутрин.

Юноши с тегло  $< 51$  kg: максималната препоръчвана дневна доза Палиперидон Тева е 6 mg.

Юноши с тегло  $\geq 51$  kg: максималната препоръчвана дневна доза Палиперидон Тева е 12 mg.

Коригиране на дозата, ако е показано, трябва да се извършва само след клинична преоценка въз основа на индивидуалните нужди на пациента. Когато е показано увеличаване на дозата, се препоръчва увеличение с 3 mg/ден и то трябва да се извършва на интервали от 5 или повече дни. Безопасността и ефикасността на палиперидон за лечение на шизофрения при юноши между 12 и 14 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8



и 5.1, но не могат да се дават препоръки за дозировката. Палиперидон Тева не се прилага при деца под 12-годишна възраст.

Шизоафективно разстройство: безопасността и ефикасността на палиперидон за лечение на шизоафективно разстройство при пациенти на възраст от 12 до 17 години не са проучвани или установени. Палиперидон Тева не се прилага при деца под 12-годишна възраст.

#### Други специални популации

Не се препоръчва коригиране на дозата за Палиперидон Тева въз основа на пол, раса или статут на пушач/непушач.

#### Начин на приложение

Палиперидон Тева е предназначен за перорално приложение. Таблетките трябва да се поглъщат цели с течност и не трябва да се дъвчат, делят или разтрошават. Активното вещество се намира в неабсорбируема обвивка, предназначена да освобождава активното вещество с контролирана скорост. Таблетната обвивка, заедно с неразтворимите съставки на ядрото, се елиминират от организма; пациентите не трябва да се притесняват, ако забележат понякога в изпражненията си нещо, което прилича на таблетка.

Прилагането на Палиперидон Тева трябва да се стандартизира по отношение приема на храна (вж. точка 5.2). Пациентът трябва да бъде инструктиран винаги да приема Палиперидон Тева на гладно или винаги да го приема на закуска, но да не редува между прием на гладно и прием след хранене.

#### **4.3 Противопоказания**

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

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Пациенти с шизоафективно разстройство, лекувани с палиперидон, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за потенциално преминаване от манични към депресивни симптоми.

#### 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 (NMS), 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, показателни за NMS, трябва да се прекрати приема на всички антипсихотици, включително и на Палиперидон Тева.

#### Тардивна дискинезия/екстрапирамидни симптоми

Лекарства със свойства на антагонисти на допаминови рецептори се свързват с индуциране на тардивна дискинезия, която се характеризира с ритмични, неволеви движения предимно на езика и/или лицето. При поява на симптоми на тардивна дискинезия трябва да се обсъди спиране на всички антипсихотици, включително и на Палиперидон Тева.

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 във връзка с употребата на антипсихотични средства, включително 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 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 неутрофили < 1 X 10<sup>9</sup>/l) трябва да прекратят приема на палиперидон и броят на левкоцитите трябва да се проследява до възстановяването му.

#### Хипергликемия и захарен диабет

По време на лечение с палиперидон се съобщава за случаи на хипергликемия, захарен диабет и обостряне на съществуващ диабет. В някои случаи се съобщава за предходно повишаване на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Много рядко се съобщава за връзка с кетоацидоза и рядко с диабетна кома. Препоръчва се подходящо клинично наблюдение в съответствие с приетите ръководства за лечение с антипсихотици. Пациентите на терапия с атипичен антипсихотик, включително 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.

#### Хиперпролактинемия

Проучванията с тъканни култури показват, че клетъчният растеж на човешките тумори на може гърдата вероятно се стимулира от пролактина. Макар, че няма данни от клинични и епидемиологични проучвания за ясна връзка с употребата на антипсихотици, препоръчва се повишено внимание при пациенти със съответната медицинска анамнеза. Палиперидон трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със съмнение за пролактин-зависими тумори.

#### Ортостатична хипотония

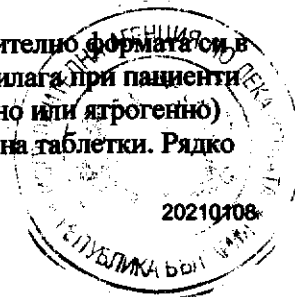
Палиперидон може да индуцира ортостатична хипотония при някои пациенти поради блокиране на алфа-рецепторите. На базата на сборни данни от три плацебо контролирани, 6-седмични изпитвания с фиксирана доза палиперидон (3, 6, 9, и 12 mg), се съобщава за ортостатична хипотония от 2,5% от участниците лекувани 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 внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или други състояния, които потенциално снижават гърчовия праг.

#### Потенциал за стомашно-чревна обструкция

Тъй като таблетката Палиперидон Тева не се деформира и не променя значително формата си в стомашно-чревния тракт, Палиперидон Тева не трябва по принцип да се прилага при пациенти със съществуващо тежко стеснение на стомашно-чревния тракт (патологично или ятрогенно) или при пациенти с дисфагия или значителни затруднение при преглъщане на таблетки. Рядко



се съобщава за обструктивни симптоми при пациенти с установени стриктури във връзка с приема на лекарства с контролирано освобождаване, които не се деформират. Поради контролираното освобождаване на лекарствената форма, Палиперидон Тева трябва да се прилага само при пациенти, които могат да гълтат таблетките цели.

#### Състояния с по-кратко време на пасаж през стомашно-чревния тракт

Състояния, водещи до по-кратко време на стомашно-чревния пасаж, напр. заболявания свързани с тежка хронична диария, могат да доведат до намалена абсорбция на палиперидон.

#### Бъбречно увреждане

Плазмените концентрации на палиперидон се повишават при пациенти с бъбречно увреждане и затова при някои пациенти може да се наложи коригиране на дозата (вж. точки 4.2 и 5.2). Няма налични данни за пациенти с креатининов клирънс под 10 ml/min. Палиперидон не трябва да се прилага при пациенти с креатининов клирънс под 10 ml/min.

#### 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. Опитът с рисперидон се счита 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 били с повишен риск от смъртност в сравнение с плацебо. Сред лекуваните с рисперидон смъртността е била 4% в сравнение с 3,1% за плацебо.

#### *Мозъчносъдови нежелани реакции*

Приблизително трикратно повишен риск от мозъчносъдови нежелани реакции се наблюдава при рандомизирани плацебо-контролирани клинични изпитвания на пациенти с деменция, лекувани с някои атипични антипсихотици включително рисперидон, арипипразол и оланзапин. Механизмът за този повишен риск е неизвестен. Палиперидон трябва да се използва с повишено внимание при пациенти в старческа възраст с деменция, които имат рискови фактори за инсулт.

#### Болест на Паркинсон и деменция с телца на Lewy

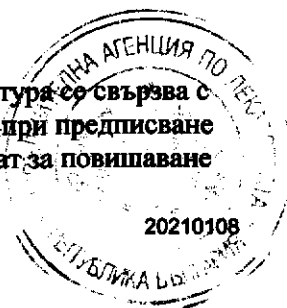
Лекарите трябва да преценят рисковете спрямо ползите, когато предписват палиперидон на пациенти с болест на Паркинсон или деменция с телца на Lewy (DLB), тъй като и при двете групи може да има повишен риск от невролептичен малигнен синдром, както и от повишена чувствителност към антипсихотици. Проявите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

#### Приапизъм

Има съобщения за приапизъм, индуциран от антипсихотични лекарствени продукти (включително рисперидон) с  $\alpha$ -адренергични блокиращи ефекти. По време на постмаркетингово наблюдение за приапизъм се съобщава и във връзка с палиперидон, който е активен метаболит на рисперидон. Пациентите трябва да бъдат информирани да търсят спешна медицинска помощ, ако приапизмът не отзвучи в рамките на 3-4 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.

#### Педиатрична популация

Седативният ефект на палиперидон трябва внимателно да се проследява при тази популация. Промяната във времето на приложение на палиперидон може да подобри въздействието на седация върху пациента.

Поради потенциалните ефекти на продължителната хиперпролактинемия върху растежа и половото съзряване на подрастващите, трябва да се обмисли редовната клинична оценка на ендокринния статус включително измерване на ръста, теглото, половото съзряване, проследяване на менструалната функция, както и други потенциални свързани с пролактина ефекти.

По време на лечението с палиперидон трябва да се провеждат и редовни прегледи за екстрапирамидни симптоми и други двигателни нарушения.

За конкретни препоръки за дозировката при педиатрична популация, вижте точка 4.2.

#### Интраоперативен флопи ирис синдром (Intraoperative Floppy Iris Syndrome)

Интраоперативен флопи ирис синдром (ИФИС) е наблюдаван по време на операция на катаракта при пациенти лекувани с лекарства с алфа 1а-адренергичен антагонистичен ефект като палиперидон (вж. точка 4.8).

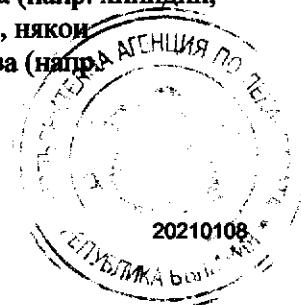
ИФИС може да повиши риска от очни усложнения по време и след операцията. Текущата или предишна употреба на лекарства с алфа 1а-адренергичен антагонистичен ефект трябва да бъдат известни на очния хирург преди операцията. Потенциалната полза от прекратяването на терапията с алфа 1а-блокери преди операция на катаракта не е установена и трябва да се прецени спрямо риска от спиране на терапията с антипсихотици.

#### Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една таблетка, 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 с лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала, напр. клас IA антиаритмични средства (напр. хинидин, дизопирамид) и клас III антиаритмични средства (напр. амиодарон, соталол), някои антихистамини, някои други антипсихотици и някои антималярийни средства (напр. мефлохин).



#### Потенциал на палиперидон да повлиява други лекарства

Не се очаква палиперидон да причинява клинично значими фармакокинетични взаимодействия с лекарства, които се метаболизират от цитохром Р-450 изоензими. Проучвания *in vitro* сочат, че палиперидон не е индуктор на активността СYP1A2 .

Като се имат предвид основните ефекти на палиперидон върху ЦНС (вж точка 4.8), той трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с други лекарства с действие върху ЦНС, 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 прага на гърчовете (т.е. фенотиазини или бутирофенони, клозапин, трициклични антидепресанти или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), трамадол, мефлохин и др.).

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

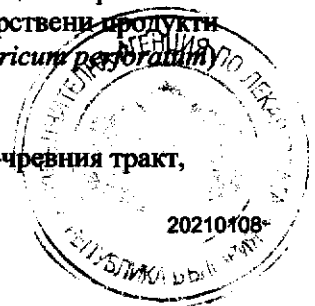
Едновременното приложение на палиперидон 12 mg веднъж дневно с дивалпроекс натрий таблетки с удължено освобождаване (500 mg до 2000 mg веднъж дневно) не се отразява на фармакокинетиката на валпроат при равновесно състояние. Едновременното приложение на палиперидон с дивалпроекс натрий таблетки с удължено освобождаване повишава експозицията на палиперидон (виж по-долу).

#### Потенциал на други лекарства да повлияват палиперидон

Проучвания *in vitro* показват, че СYP2D6 и СYP3A4 могат да имат минимално участие в метаболизма на палиперидон, но няма признаци, нито *in vitro*, нито *in vivo*, че тези изоензими играят значима роля в метаболизма на палиперидон. Едновременното приложение на палиперидон с пароксетин, мощен инхибитор на СYP2D6, не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на палиперидон. Проучвания *in vitro* показват, че палиперидон е субстрат на Р-гликопротеина (P-gp).

Едновременното приложение на палиперидон веднъж дневно с карбамазепин 200 mg два пъти дневно води до понижение от приблизително 37% 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-gp 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 СYP 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 трябва да бъде преоценена и повишена, ако е необходимо. И обратно, при прекратяване на карбамазепин, дозата на палиперидон трябва да бъде преоценена и намалена, ако е необходимо. Необходими са 2-3 седмици за постигане на пълна индукция и при прекратяване на индуктора ефектът отминава за същия период. Други лекарствени продукти или билки, които са индуктори, напр. рифампицин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да имат подобни ефекти върху палиперидон.

Лекарствени продукти, които повлияват времето на пасажа през стомашно-чревния тракт,



могат да повлияят абсорбцията на палиперидон, напр. метоклопрамид. Едновременното приложение на еднократна доза палиперидон 12 mg с дивалпроекс натрий таблетки с удължено освобождаване (две 500 mg таблетки веднъж дневно) води до увеличаване с приблизително 50% на  $C_{max}$  и AUC на палиперидон. Намаляване на дозата на палиперидон трябва да се обсъди, когато палиперидон се прилага едновременно с валпроат след клинична оценка.

#### Едновременна употреба на палиперидон с рисперидон

Не се препоръчва едновременна употреба на палиперидон с перорален рисперидон, тъй като палиперидон е активния метаболит на рисперидон и комбинацията от двата продукта може да доведе до адитивна експозиция на палиперидон.

#### Едновременна употреба на палиперидон 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).

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на палиперидон по време на бременност. Палиперидон няма тератогенен ефект при проучвания с животни, но са наблюдавани други типове репродуктивна токсичност (вж точка 5.3). При новородени изложени на антипсихотици (включително 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 не трябва да се използва по време на бременност освен в случаите на категорична необходимост. Ако трябва да бъде прекратен по време на бременност, това не трябва да става рязко.

#### 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 не 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**

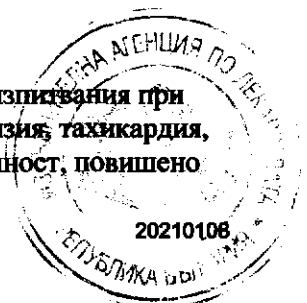
Палиперидон може да повлияе в малка или умерена степен способността за шофиране и работата с машини поради потенциалните ефекти върху нервната система и зрението (вж. точка 4.8). Затова пациентите трябва да се съветват да не шофират и работят с машини докато не стане известна тяхната индивидуална чувствителност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

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Възрастни

##### *Обобщен профил на безопасност*

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) от клинични изпитвания при възрастни, са главоболие, безсъние, седация/сънливост, паркинсонизъм, акатизия, тахикардия, тремор, дистония, инфекция на горните дихателни пътища, тревожност, замаяност, повишено





тегло, гадене, възбуда, констипация, повръщане, умора, депресия, диспепсия, диария, сухота в устата, зъбобол, мускулно-скелетна болка, хипертония, астения, болки в гърба, удължен QT в електрокардиограмата и кашлица.

НЛР, които изглеждат са дозозависими, включват главоболие, седация/сънливост, паркинсонизъм, акагизия, тахикардия, дистония, замайване, тремор, инфекция на горните дихателни пътища, диспепсия и мускулно-скелетна болка.

В проучвания за шизоафективно разстройство, по-голямата част от участниците в цялата група на палиперидон, които са получавали съпътстваща терапия с антидепресант или стабилизатор на настроението, са имали нежелани реакции в сравнение с участниците, лекувани с палиперидон като монотерапия.

#### Табличен списък на нежелани реакции

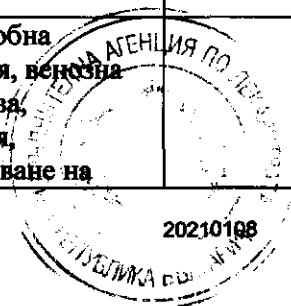
Следват всички НЛР, които са докладвани в клинични изпитвания и постмаркетинговият опит с палиперидон в категории по честота, оценени при клинични изпитвания при възрастни.

Използвани са следните термини за честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ), и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция				
	Честота				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
<b>Инфекции и инфестации</b>		bronхит, инфекция на горните дихателни пътища, синусит, инфекция на пикочните пътища, грип	пневмония, инфекция на дихателните пътища, цистит, ушна инфекция, тонзилит	очна инфекция, онихомикоза, целулит, акародерматит	
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			повишен брой бели кръвни клетки, тромбоцитопения, анемия, понижен хематокрит	агранулоцитоза <sup>c</sup> , неутропения, повишен брой на еозинофилите	
<b>Нарушения на имунната система</b>				анафилактична реакция, свръхчувствителност	
<b>Нарушения на ендокринната система</b>			хиперпролактинемия <sup>a</sup>	Неадекватна секреция на антидиуретичен хормон <sup>c</sup> , наличие на глюкоза в урината	
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		повишаване на телото, повишен апетит,	захарен диабет <sup>d</sup> , хипергликемия, увеличаване	водна интоксикация, диабетна кетоацидоза <sup>e</sup>	хиперинсулинемия



		понижаване на теглото, понижен апетит	обиколката на талията, анорексия, увеличено ниво на триглицеридите в кръвта	хипогликемия, полидипсия, увеличено ниво на холестерол в кръвта	
<b>Психични нарушения</b>	безсъние <sup>с</sup>	мания, възбуда, депресия, тревожност	разстройство на съня, състояние на обърканост, намалено либидо, аноргазмия, нервност, кошмари	кататония, сомнамбулизъм, притъпени емоции <sup>с</sup>	
<b>Нарушения на нервната система</b>	паркинсонизъм <sup>б</sup> , акатизия <sup>б</sup> , седация/сънливост, главоболие	дистония <sup>б</sup> , замаяност, дискинезия <sup>б</sup> , тремор <sup>б</sup>	тардивна дискинезия, конвулсии <sup>с</sup> , синкоп, психомоторна хиперактивност, постурална замаяност, нарушено внимание, дизартрия, дисгеузия, хипоестезия, парестезия	невролептичен малигнен синдром, мозъчна исхемия, неотговаряща на стимули <sup>с</sup> , загуба на съзнание, понижено ниво на съзнание <sup>с</sup> , диабетна кома <sup>с</sup> , нарушено равновесие, абнормна координация, интенционен тремор на главата <sup>с</sup>	
<b>Нарушения на очите</b>		замъглено зрение	фотофобия, конюнктивит, сухота в очите	глаукома, нарушение в движението на очите <sup>с</sup> , въртене на очите <sup>с</sup> , повишено сълъзене, очна хиперемия	
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>			световъртеж, тинитус, болка в ушите		
<b>Сърдечни нарушения</b>		атриовентрикуларен блок, проводни нарушения, удължен QT интервал на електрокардиограмата, брадикардия, тахикардия	синусова аритмия, абнормна електрокардиограма, палпитации	предсърдно мъждене, синдром на постурална ортостатична тахикардия <sup>с</sup>	
<b>Съдови нарушения</b>		ортостатична хипотония, хипертония	хипотония	белодробна емболия, венозна тромбоза, исхемия, зачервяване на	



				лицето	
<b>Респираторни , гръдни и медиастинални нарушения</b>		фаринголарингеална болка, кашлица, запушване на носа	диспнея, хрипове, епистаксис	синдром на сънна апнея, хипервентилация, аспирационна пневмония, конгестия на дихателните пътища, дисфония	пулмонална конгестия
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		коремна болка, коремен дискомфорт, повръщане, гадене, запек, диария, диспепсия, сухота в устата, зъбобол	подуване на езика, гастроентерит, дисфагия, флатуленция	панкреатит <sup>с</sup> , чревна обструкция, илеус, фекална инконтиненция, фекалом <sup>с</sup> , хейлит	
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>		повишени стойности на трансaminaзите	повишени стойности на гама-глутамилтрансферазата, повишени стойности на чернодробните ензими	жълтеница	
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		сърбеж, обрив	уртикария, алопеция, екзема, акне	ангиоедем, лекарствен обрив <sup>с</sup> , хиперкератоза, суха кожа, еритем, промяна в цвета на кожата, себореен дерматит, пърхот	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>		мускулно-скелетна болка, болка в гърба, артралгия	повишени стойности на креатин фосфокиназата в кръвта, мускулни спазми, скованост на ставите, подуване на ставите, мускулна слабост, болка във врата	рабдомиолиза <sup>с</sup> , необичайна стойка <sup>с</sup>	
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			незадържане на урина, полакиурия, задържане на урина, дизурия		
<b>Състояния, свързани с бременност,</b>				синдром на отнемане при новородено (вж.	



родовия и послеродов период				точка 4.6) <sup>с</sup>	
Нарушения на репродуктивната система и гърдата		аменорея	еректилна дисфункция, нарушена еякулация, менструални нарушения <sup>с</sup> , галакторея, сексуална дисфункция, болка в гърдата, дискомфорт в гърдата	приапизъм <sup>с</sup> , забавяне на менструацията <sup>с</sup> , гинекомастия, увеличаване на млечните жлези, уголемяване на гърдите <sup>с</sup> , секреция от гърдите, вагинално течение	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		пирексия, астения, умора	лицев оток, оток <sup>с</sup> , втрисане, повишена телесна температура, абнормна походка, жажда, гръдна болка, дискомфорт в гърдите, неразположение	хипотермия <sup>с</sup> , понижена температура <sup>с</sup> , синдром на отнемане на лекарството <sup>с</sup> , индурация <sup>с</sup>	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			падане		

<sup>а</sup> Виж по-долу „Хиперпролактинемия“.

<sup>б</sup> Виж по-долу „Екстрапирамидни симптоми“.

<sup>с</sup> Не са наблюдавани при клинични проучвания за палиперидон, но са наблюдавани при постмаркетингово наблюдение на палиперидон

<sup>д</sup> При плацебо-контролирани основни изпитвания, за захарен диабет се съобщава при 0,05% при лекувани с палиперидон участници в сравнение с 0% в групата на плацебо. Общата честота от всички клинични изпитвания е 0,14% при всички лекувани с палиперидон участници

<sup>е</sup> **Безсъние** включва: начални прояви на безсъние (затруднено заспиване), повърхностен сън; **Припадък** включва: гранд мал припадък; **Оток** включва: генерализиран оток, периферен оток, мек оток. **Менструално нарушение** включва: нередовна менструация, олигоменорея

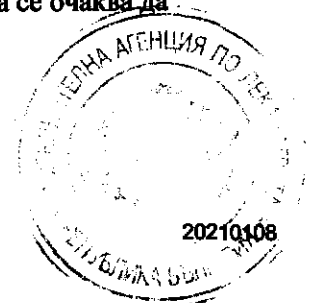
Нежелани реакции, наблюдавани с лекарствени форми на рисперидон

Палиперидон е активен метаболит на рисперидон и затова профилите на нежеланите реакции на тези съединения (включително перорални и инжекционни форми) са взаимосвързани. В допълнение към горепосочените нежелани реакции следните нежелани реакции са наблюдавани при употреба на продукти съдържащи рисперидон и може да се очаква да възникнат и с палиперидон.

**Психични нарушения:** разстройство на храненето, свързано със съня

**Нарушения на нервната система:** мозъчносъдово нарушение

**Нарушения на очите:** флопи ирис синдром (интраоперативен)



## Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: хрипове

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)*

В клинични изпитвания при шизофрения не е наблюдавана разлика между плацебо и палиперидон в дози 3 и 6 mg. Зависимост от дозата за ЕПС е наблюдавана при двете по-високи дози палиперидон (9 и 12 mg). В проучвания при шизоафективни разстройства, е наблюдавана по-висока честота на ЕПС в сравнение с плацебо във всички дозови групи, без ясна връзка с дозата.

ЕПС включват сборен анализ на следните термини: паркинсонизъм (включва хиперсаливация, мускулно-скелетна скованост, паркинсонизъм, изтичане на слюнка, ригидност тип „зъбчато колело“, брадикинезия, хипокинезия, масковидно лице, мускулна скованост, акинезия, вратна ригидност, мускулна ригидност, паркинсонова походка, абнормен глабеларен рефлекс, 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, тортиколис, неволеви мускулни контракции, мускулна контрактура, блефароспазъм, окулогирация, парализа на езика, лицев спазъм, ларингоспазъм, 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.

#### *Покачване на теглото*

В клинични изпитвания при шизофрения е направено сравнение на участниците, които отговарят на критерия за покачване на теглото с  $\geq 7\%$ , което разкрива сходна честота на покачване на теглото при пациенти приемащи палиперидон 3 mg и 6 mg в сравнение с плацебо, както и по-висока честота на покачване на теглото при пациенти приемащи палиперидон 9 mg и 12 mg в сравнение с плацебо.

В клинични изпитвания при шизоафективно разстройство по-голям процент от лекуваните с палиперидон участници (5%) са показали покачване на телесното тегло с  $\geq 7\%$  в сравнение с участниците на плацебо (1%). В проучването, в което се изследват две дозови групи (вж. точка 5.1), покачването на телесното тегло с  $\geq 7\%$  е 3% в групата на по-ниска доза (3-6 mg), 7% в групата на по-висока доза (9-12 mg) и 1% в групата на плацебо.

#### *Хиперпролактинемия*

В клинични изпитвания при шизофрения е наблюдавано повишаване на серумния пролактин при лечение с палиперидон при 67% от участниците. Нежелани реакции, които може да показват повишаване на нивата на пролактин (напр. аменорея, галакторея, нарушения в менструалния цикъл, гинекомастия) са съобщени общо при 2% от участниците. Максималното средно увеличение на концентрациите на серумния пролактин обикновено е наблюдавано на 15-ия ден от лечението, но остава над изходното ниво в крайната точка на проучването.

### Ефекти на терапевтичния клас

Удължаване на QT интервала, вентрикуларни аритмии (камерно мъждене, вентрикуларна тахикардия), внезапна необяснима смърт, сърдечен блок 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 лекарства – с неизвестна честота.

Палиперидон е активният метаболит на рисперидон. Профилът на безопасност на рисперидон може да бъде приложим.

### Старческа възраст

В проучване, проведено при пациенти в старческа възраст с шизофрения, профилът на безопасност е подобен на този наблюдаван при пациенти в други възрастови групи.



Палиперидон не е проучван при пациенти в старческа възраст с деменция. В клинични изпитвания с други атипични антипсихотици се съобщава за повишен риск от смърт и мозъчносъдови инциденти (вж. точка 4.4).

#### Педиатрична популация

##### *Обобщен профил на безопасност*

В едно краткосрочно и две по-дългосрочни проучвания с палиперидон таблетки с удължено освобождаване, проведени при юноши на 12 и повече години с шизофрения, общият профил на безопасност е подобен на този наблюдаван при възрастни. В сборната популация юноши с шизофрения (на 12 и повече годишни, N = 545) получаващи палиперидон, честотата и типът на нежеланите ефекти са сходни на тези при възрастни с изключение на следните НЛР, които са съобщавани по-често при юноши, получаващи палиперидон (и по-често в сравнение с плацебо): седирание/сънливост, паркинсонизъм, повишаване на телесното тегло, инфекция на горните дихателни пътища, акатизия и тремор са съобщавани много често ( $\geq 1/10$ ) при юноши; коремна болка, галакторея, гинекомастия, акне, дизартрия, гастроентерит, епистаксис, ушна инфекция, повишени нива на триглицериди в кръвта и световъртеж са съобщавани често ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) при юноши.

##### *Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)*

В краткосрочно, плацебо-контролирано проучване с фиксирана доза при юноши, честотата на ЕПС е по-висока в сравнение с плацебо за всички дози палиперидон, с повишена честота на ЕПС при по-високи дози. При всички проучвания с юноши, ЕПС са по-чести при юноши отколкото при възрастни при всяка доза палиперидон.

##### *Покачване на телесното тегло*

В краткосрочно, плацебо контролирано проучване с фиксирана доза при юноши, по-висок процент от лекуваните с палиперидон участници (6-19% в зависимост от дозата) показват повишение на телесното тегло с  $\geq 7\%$  в сравнение с участниците на плацебо (2%). Не е установена ясна връзка с дозата. В дългосрочно 2-годишно проучване, участниците изложени на палиперидон по време на двойно-слепи и открити проучвания, съобщават за слабо покачване на теглото (4,9 kg).

При юношите покачването на теглото трябва да се оценява спрямо очаквания нормален растеж.

##### *Пролактин*

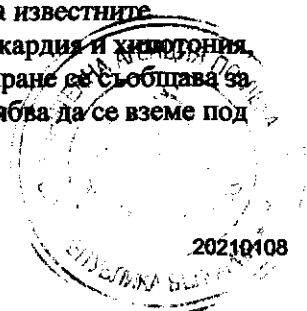
В отворено, до 2-годишно проучване за палиперидон при юноши с шизофрения, случаи на повишени нива на серумен пролактин се наблюдават при 48% от жените и 60% от мъжете. Нежелани реакции, които могат да са показателни за повишаване на нивата на пролактин (напр. аменорея, галакторея, менструални нарушения, гинекомастия) се съобщават общо при 9,3% от участниците.

##### 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](http://www.bda.bg).

#### **4.9 Предозиране**

По принцип, очакваните признаци и симптоми се изразяват в усилване на известните фармакологични ефекти на палиперидон, т.е. сънливост и седирание, тахикардия и хипотония, удължаване на QT интервала и екстрапирамидни симптоми. При предозиране 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.



Необходимо е да се вземе под внимание естеството на лекарството с удължено освобождаване, когато се преценяват 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. Трябва да се обмисли прилагането на активен въглен заедно с лаксатив. 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

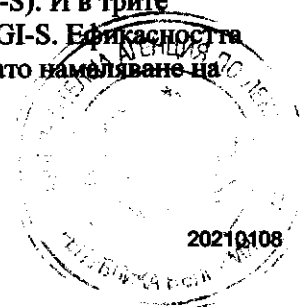
Палиперидон е селективен блокер на ефектите на моноамина, чиито фармакологични свойства са различни от тези на традиционните невролептици. Палиперидон се свързва силно със серотонинергичните 5-HT<sub>2</sub>- и допаминергичните D<sub>2</sub>-рецептори. Палиперидон блокира също  $\alpha_1$ -адренергичните рецептори и блокира в по-малка степен H<sub>1</sub>-хистаминергичните и  $\alpha_2$ -адренергичните рецептори. Фармакологичната активност на (+)- и (-)-енантиомерите на палиперидон са качествено и количествено сходни.

Палиперидон не се свързва с холинергичните рецептори. Въпреки, че палиперидон е мощен D<sub>2</sub>-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

##### *Шизофрения*

Ефикасността на палиперидон при лечение на шизофрения е установена в три многоцентрови, плацебо-контролирани, двойно-слепи, 6-седмични изпитвания при пациенти, които отговарят на критериите за шизофрения по DSM-IV. Дозите палиперидон, които варират в трите проучвания, са от 3 до 15 mg веднъж дневно. Първичната точка за ефикасност се дефинира като намаление на общия резултат по Скалата за оценка на позитивни и негативни симптоми (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) както е показано на следната таблица. PANSS е валидиран многоточков регистър съставен от пет фактора за оценка на позитивни симптоми, негативни симптоми, мисловна дезорганизираност, неконтролирана враждебност/възбуда и тревожност/депресия. Всички изследвани дози палиперидон показват разлика в сравнение с плацебо на ден 4 ( $p < 0,05$ ). Предварително определените вторични крайни точки включват скалата за лична и социална активност (Personal and Social Performance, PSP) и скалата за общо клинично впечатление – тежест (Clinical Global Impression – Severity, CGI-S). И в трите проучвания палиперидон превъзхожда плацебо по отношение на PSP и CGI-S. Ефикасността също е оценена чрез изчисляване на отговора на лечението (дефиниран като намаляване на общия резултат от PANSS  $\geq 30\%$ ) като вторична крайна точка.



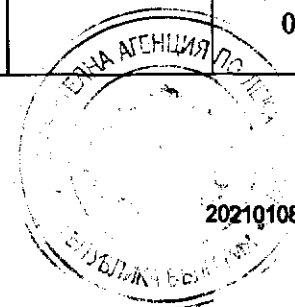
Проучвания при шизофрения: Общ скор по скалата за позитивни и негативни симптоми при шизофрения (PANSS) – промяна от изходно ниво до крайна точка - LOCF за проучвания R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, и R076477-SCH-305: Анализирана група с намерение за лечение (Intent-to-Treat)

	Плацебо	Палиперидон 3 mg	Палиперидон 6 mg	Палиперидон 9 mg	Палиперидон 12 mg
<b>R076477-SCH-303</b>	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Средно изходно ниво (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Средна промяна (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
P-стойност (спрямо плацебо)			<0,001	<0,001	<0,001
Разлика от LS средно (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
<b>R076477-SCH-304</b>	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Средно изходно ниво (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Средна промяна (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
P-стойност (спрямо плацебо)			0,006		<0,001
Разлика от LS средно (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
<b>R076477-SCH-305</b>	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Средно изходно ниво (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Средна промяна (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
P-стойност (спрямо плацебо)		<0,001		<0,001	
Разлика от LS средно (SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Забележка: Негативната промяна в резултата показва подобрене. И в трите проучвания е включена активна контрола (оланзапин в доза 10 mg). LOCF = последно осъществено наблюдение. Използвана е версия 1-7 на PANSS. Доза от 15 mg също е включена в Проучване R076477-SCH-305, но резултатите не са представени, тъй като това е над максималната препоръчителна дневна доза от 12 mg.

Проучвания при шизофрения: Дял на пациентите със статус на повлияли се в крайната точка LOCF Проучвания R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, и R076477-SCH-305: Анализирана група с намерение за лечение (Intent-to-Treat)

	Плацебо	Палиперидон 3 mg	Палиперидон 6 mg	Палиперидон 9 mg	Палиперидон 12 mg
<b>R076477-SCH-303</b>					
N	126		123	122	129
Повлияли се, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Неповлияли се, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
P стойност (в сравнение с плацебо)	--		<0,001	0,001	<0,001
Плацебо)					
<b>R076477-SCH-304</b>					
N	105		110		111
Повлияли се, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
Неповлияли се, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)		54 (48,6)
P стойност (в сравнение с плацебо)	--		0,025		0,012





<b>R076477-SCH-305</b>				
N	120	123	123	
Повлияли се, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)	56 (45,5)	
Неповлияли се, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)	67 (54,5)	
P стойност (в сравнение с плацебо)	--	0,001	<0,001	

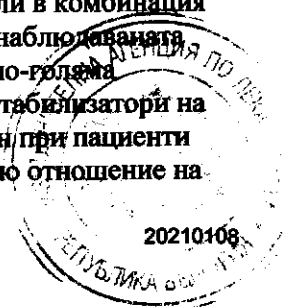
В дългосрочно изпитване предназначено за оценка на поддържащия ефект, палиперидон е значимо по-ефективен от плацебо при поддържане контрола върху симптомите и при отлагане във времето на рецидив при шизофрения. След като са лекувани за остър епизод в продължение на 6 седмици и са стабилизирани за период от допълнителни 8 седмици с палиперидон (доза варираща от 3 до 15 mg веднъж дневно), пациентите са рандомизирани двойно-сляпо или да продължат с палиперидон или с плацебо докато получат рецидив на симптомите на шизофрения. Изпитването е прекратено по-рано, поради причини свързани с ефикасността, като показва значимо по-дълго време до рецидив при пациентите лекувани с палиперидон в сравнение с плацебо ( $p=0,0053$ ).

### *Шизоафективно разстройство*

Ефикасността на палиперидон при остро лечение на психотични или манийни симптоми на шизоафективно разстройство е установена в две плацебо-контролирани, 6-седмични изпитвания при възрастни пациенти, които не са в старческа възраст. Включените пациенти 1) отговарят на критериите по DSM-IV за шизоафективно разстройство, потвърдено с помощта на структурираното клинично интервю за DSM-IV разстройства, 2) имат общ резултат по скалата за позитивен и негативен синдром (PANSS) поне 60, и 3) имат изразени симптоми на афективно разстройство, потвърдено с резултат най-малко 16 по скалата на Young за оценка на манията (Young Mania Rating Scale, YMRS) и/или по скалата на Hamilton за оценка на депресията (Hamilton Rating Scale 21, HAM-D 21). Популацията включва пациенти с шизоафективно разстройство от биполярен и депресивен тип. В едно от тези изпитвания ефикасността е оценена при 211 участници, които са получавали гъвкави дози палиперидон (3-12 mg веднъж дневно). В другото проучване ефикасността е оценена при 203 участници, които са разпределени да получават едно от двете дозови нива на палиперидон: 6 mg с възможност за намаляване до 3 mg ( $n = 105$ ) или 12 mg с възможност за намаляване до 9 mg ( $n = 98$ ) веднъж дневно. И двете проучвания включват участници, които получават палиперидон или като монотерапия или в комбинация със стабилизатори на настроението и/или антидепресанти. Приемът на дозата е бил сутрин, независимо от приема на храна. Ефикасността е оценявана с помощта на PANSS.

Както групата на палиперидон в проучването с гъвкави дози (между 3 и 12 mg/ден, средна доза за този режим 8.6 mg/ден), така и групата на по-висока доза палиперидон в проучването с 2 дозови нива (12 mg/ден с възможност за намаляване до 9 mg/ден) превъзхождат плацебо при оценката по PANSS на 6-та седмица. В групата на по-ниска доза от проучването на 2 дозови нива (6 mg/ден с възможност за намаляване до 3 mg/ден), палиперидон не показва значима разлика от плацебо при оценка по PANSS. Само няколко участници са получавали доза от 3 mg и в двете проучвания, и ефикасността на тази доза не може да бъде установена. Статистическо превъзходство в подобрението на манийните симптоми оценено по скалата YMRS (втора скала за ефикасност) е наблюдавано при пациенти от проучването с гъвкави дози и по-високата доза палиперидон във второто проучване.

Обединените резултати от двете проучвания (сборни данни от проучванията) показват, че палиперидон подобрява психотичните и манийни симптоми на шизоафективно разстройство в крайната точка в сравнение с плацебо, когато се прилага като монотерапия или в комбинация със стабилизатор на настроението и/или антидепресанти. Все пак, като цяло наблюдаваната степен на ефекта при монотерапия по отношение на PANSS и YMRS е била по-голяма отколкото наблюдаваната при едновременен прием с антидепресанти и/или стабилизатори на настроението. Освен това, в сборната популация, палиперидон не е ефективен при пациенти получаващи едновременно стабилизатор на настроението и антидепресанти по отношение на



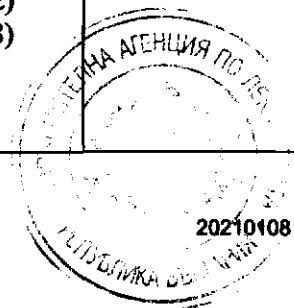
психотичните симптоми, но тази популация е малка (30 с отговор на терапията в групата на палиперидон и 20 с отговор на терапията в групата на плацебо). В допълнение, в проучването SCA-3001 при популацията ITT ефектът върху психотичните симптоми измерен по PANSS е видимо по-слабо изразен и не достига статистическа значимост при пациенти получаващи едновременно стабилизатори на настроението и/или антидепресанти. В тези проучвания не е установен ефект на палиперидон върху депресивните симптоми, но е показан в дългосрочно проучване с дългодействащи инжекционни форми на палиперидон (описано по-долу в тази точка).

Изследване на популационните подгрупи не разкрива доказателства за диференциация при отговора на лечението въз основа на пол, възраст или географски регион. Липсват достатъчно данни за изследване на диференциацията на ефектите въз основа на расовата принадлежност. Ефикасността е оценена и чрез изчисляване отговора на лечението (дефиниран като намаляване на общия резултат по PANSS  $\geq 30\%$  и резултата по CGI-C  $\leq 2$ ) като вторична крайна точка.

Проучвания при шизоафективно разстройство: основен параметър за ефикасност, промяна на общия скор по PANSS от изходно ниво при проучванията R076477-SCA-3001 и R076477-SCA-3002: анализирана група с намерение за лечение (Intent-to-Treat)				
	Плацебо	Палиперидон По-ниска доза (3-6 mg)	Палиперидон По-висока доза (9-12 mg)	Палиперидон Гъвкава доза (3-12 mg)
<b>R076477-SCA-3001</b>	(N=107)	(N=105)	(N=98)	
Средно изходно ниво (SD)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Средна промяна (SD)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
P-стойност (спрямо плацебо)		0,187	0,003	
Разлика от LS средно (SE)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
<b>R076477-SCA-3002</b>	(N=93)			(N=211)
Средно изходно ниво (SD)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Средна промяна (SD)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
P-стойност (спрямо плацебо)				<0,001
Разлика от LS средно (SE)				-13,5 (2,63)

Забележка: Негативната промяна в резултата показва подобрене. LOCF = последно проведено наблюдение.

Проучвания при шизоафективно разстройство: Вторичен параметър за ефикасност, дял на пациентите със статус на повлияли се в крайна точка LOCF: проучвания R076477-SCA-3001 и R076477-SCA-3002: анализирана популация с намерение за лечение (Intent-to-Treat)				
	Плацебо	Палиперидон По-ниска доза (3-6 mg)	Палиперидон По-висока доза (9-12 mg)	Палиперидон Гъвкава доза (3-12 mg)
<b>R076477-SCA-3001</b>				
N	107	104	98	
Повлияли се, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Неповлияли се, n(%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
P стойност (спрямо плацебо)	--	0,008	0,001	



<b>R076477-SCA-3002</b>				
N	93			210
Повлияли се, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Неповлияли се, n(%)	67 (72,0)			125 (59,5)
P стойност (vs Placebo)	--			0,046

Повлияване от лечението се дефинира като намаляване спрямо изходната стойност на общия резултат по PANSS  $\geq 30\%$  и на резултата по CGI-C  $\leq 2$

В дългосрочно проучване предназначено за оценка на поддържащия ефект, дългодействащата инжекционна форма на палиперидон е значимо по-ефективна от плацебо за поддържане на контрола върху симптомите и забавяне на настъпването на рецидив на психотични, манийни и депресивни симптоми на шизоафективно разстройство. След успешно лечение за активен психотичен или афективен епизод в продължение на 13 седмици и стабилизиране за допълнителни 12 седмици с дългодействащ инжекционен палиперидон (доза варираща от 50 до 150 mg), пациентите са рандомизирани на 15 –месечен сляп период на проучването за превенция на рецидива, да продължат или на дългодействащ инжекционен палиперидон или на плацебо докато настъпи рецидив на шизоафективните симптоми. Проучването показва значително по-дълъг период от време до рецидив при пациенти лекувани с дългодействащия инжекционен палиперидон в сравнение с плацебо ( $p < 0.001$ ).

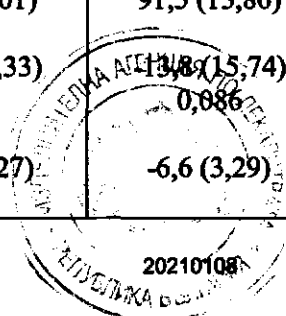
#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с палиперидон при всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на шизоафективни разстройства. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

**Ефикасността на палиперидон при лечение на шизофрения при юноши на възраст от 12 до 14 години не е установена.**

Ефикасността на палиперидон при юноши с шизофрения (палиперидон N = 149, плацебо N = 51) е проучена в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, 6-седмично проучване с дизайн с групи на лечение с фиксирани дози на база телесно тегло, в дозов диапазон от 1,5 mg/ден до 12 mg/ден. Участниците са на възраст 12-17 години и отговарят на критериите DSM-IV за шизофрения. Ефикасността се оценява по скалата PANSS. Това проучване показва ефикасността на палиперидон в групата на средна доза при юноши с шизофрения. Вторичен анализ по дози показва ефикасността на доза от 3 mg, 6 mg и 12 mg прилагана веднъж дневно.

Проучване на шизофрения при юноши: R076477-PSZ-3001: 6-седмично, с фиксирана доза, плацебо-контролирано, анализирана популация с намерение за лечение (Intent-to-Treat). Промяна в крайна точка LOCF в сравнение с изходна стойност				
	Плацебо N=51	Палиперидон Ниска доза 1,5 mg N=54	Палиперидон Средна доза 3 или 6 mg* N=48	Палиперидон Висока доза 6 или 12 mg** N=47
<b>Промяна в резултата по PANSS</b>				
Средно изходно ниво (SD)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Средна промяна (SD)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
P-стойност (спрямо плацебо)		0,508	0,006	0,086
Разлика от LS средно (SE)		-2,1 (3,17)	-10.1 (3.27)	-6,6 (3,29)



<b>Анализ на повлияване от лечението</b>				
Повлияли се, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Неповлияли се, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
P стойност (спрямо плацебо)		0,479	0,001	0.043

Повлияване от лечението се дефинира като намаляване от изходното ниво на общия резултат по PANSS  $\geq 20\%$

Забележка: Негативната промяна в резултата показва подобрене. LOCF = последно проведено наблюдение.

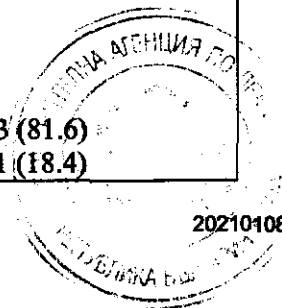
\* Група на средна доза: 3 mg за участници < 51 kg, 6 mg за участници  $\geq 51$  kg

\*\* Група на висока доза: 6 mg за участници < 51 kg, 12 mg за участници  $\geq 51$  kg

Ефикасността на палиперидон при гъвкав дозов диапазон от 3 mg/ден до 9 mg/ден при юноши (12 и повече години) с шизофрения (палиперидон N = 112, арипипразол N = 114) е оценена също в рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано проучване включващо 8-седмична, двойно-сляпа остра фаза и 18-седмична, двойно-сляпа поддържаща фаза.

Промените в общия резултат по PANSS от изходно ниво до седмица 8 и седмица 26 са числено подобни между групите на лечение с палиперидон и арипипразол. Освен това, разликата в процента на пациентите, които показват  $\geq 20\%$  подобрене в общия резултат по PANSS в седмица 26 между двете групи на лечение е числено подобна.

Проучване на шизофрения при юноши: R076477-PSZ-3003: 26-седмично, с гъвкава доза, активно контролирано, анализирана популация с намерение за лечение. Промяна в крайна точка LOCF от изходно ниво		
	<b>Палиперидон</b> 3-9 mg N=112	<b>Арипипразол</b> 5-15 mg N=114
<b>Промяна в резултата по PANSS</b>		
<b>Крайна точка на остра фаза на 8 седмица</b>		
Средно изходно ниво (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Средна промяна (SD)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
P-стойност (спрямо арипипразол)	0,935	
Разлика от LS средно (SE)	0,1 (1,83)	
<b>Промяна в резултата по PANSS</b>		
<b>Крайна точка на 26 седмица</b>		
Средно изходно ниво (SD)	89.6 (12.22)	92.0 (12.09)
Средна промяна (SD)	-25.6 (16.88)	-26.8 (18.82)
P-стойност (спрямо арипипразол)	0.877	
Разлика от LS средно (SE)	-0.3 (2.20)	
<b>Анализ на повлияване от лечението</b>		
<b>Крайна точка на 26 седмица</b>		
Повлияли се, n (%)	86 (76.8)	93 (81.6)
Неповлияли се, n (%)	26 (23.2)	21 (18.4)



P стойност (спрямо арипипразол)	0.444	
---------------------------------	-------	--

Повлияване на лечението се дефинира като намаляване от изходното ниво в общия резултат по PANSS  $\geq 20\%$

Забележка: Негативната промяна в резултата показва подобрене. LOCF = последно проведено наблюдение.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на палиперидон след приложение е пропорционална на дозата в границите на наличния дозов интервал.

### Абсорбция

След прилагане на еднократна доза, палиперидон показва постепенно нарастваща степен на освобождаване, което позволява на плазмените концентрации на палиперидон да се повишават стабилно до постигане на максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) приблизително 24 часа след прием. При приложение на палиперидон веднъж дневно, концентрации на палиперидон в равновесно състояние се достигат в рамките на 4-5 дни от приема при повечето пациенти.

Палиперидон е активният метаболит на рисперидон. Характеристиките на освобождаване на палиперидон таблетки с удължено освобождаване водят до минимални флукуации между пиковите и най-ниските концентрации в сравнение с наблюдаваните при рисперидон с незабавно освобождаване (флукуационен индекс 38% спрямо 125%).

Абсолютната перорална бионаличност на палиперидон след приложение е 28% (90% CI от 23%-33%).

Прилагането на палиперидон таблетки с удължено освобождаване заедно със стандартна богата на мазнини/високо калорична храна повишава  $C_{max}$  и AUC на палиперидон с до 50-60% в сравнение с приложението на гладно.

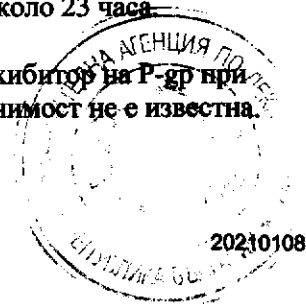
### Разпределение

Палиперидон се разпределя бързо. Привидният обем на разпределение е 487 l. Свързването на палиперидон с плазмените протеини е 74%. Той се свързва основно с  $\alpha_1$ -киселия гликопротеин и албумин.

### Биотрансформация и елиминиране

Една седмица след прилагане на еднократна перорална доза 1 mg  $^{14}C$ -палиперидон с незабавно освобождаване, 59% от дозата се екскретира в непроменен вид в 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 пътища *in vivo*, като нито един от тях не е отговорен за повече от 6,5% от дозата: деалкилиране, хидроксилиране, дехидрогениране и отделяне на бензисоксазол. Макар, че проучвания *in vitro* предполагат роля на CYP2D6 и CYP3A4 в метаболизма на палиперидон, липсват доказателства *in vivo*, че тези изоензими играят значителна роля в метаболизма на палиперидон. Популационните фармакокинетични анализи не показват забележима разлика в привидния клирънс след прилагане на палиперидон между бързи и бавни метаболитатори на CYP2D6 субстрати. *In vitro* проучвания при човешки чернодробни микрозомни показват, че палиперидон не инхибира значимо метаболизма на лекарства, метаболитирани от цитохром P450 изоензими, включително CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5. Терминалният елиминационен полуживот на палиперидон е около 23 часа.

*In vitro* проучвания показват, че палиперидон е P-гр субстрат и слаб инхибитор на P-гр при високи концентрации. Липсват налични *in vivo* данни и клиничната значимост не е известна.



### Специални популации

#### Чернодробно увреждане

Палиперидон не се метаболизира екстензивно в черния дроб. В проучване при участници с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B), плазмените концентрации на свободния палиперидон са сходни с тези на здрави индивиди. Няма налични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C).

#### Бъбречно увреждане

Елиминирането на палиперидон намалява с намаляването на бъбречната функция. Общият клирънс на палиперидон е намален при участници с нарушена бъбречна функция с 32% при леко (креатининов клирънс [CrCl] = 50 до < 80 ml/min), 64% при умерено (CrCl = 30 до < 50 ml/min), и 71% при тежко (CrCl = < 30 ml/min) бъбречно увреждане. Средният терминален елиминационен полуживот на палиперидон е 24, 40 и 51 часа при участници съответно с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, в сравнение с 23 часа при участници с нормална бъбречна функция (CrCl ≥ 80 ml/min).

#### Старческа възраст

Данни от фармакокинетично проучване при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години, n = 26) показват, че привидният клирънс в равновесно състояние на палиперидон след приложение е 20% по-нисък в сравнение с този при възрастни пациенти (18-45 години, n = 28). Няма, обаче, забележим ефект на възрастта в популяционен фармакокинетичен анализ при пациенти с шизофрения след корекция на свързаното с възрастта понижение на CrCl.

#### Юноши

Системната експозиция на палиперидон при юноши (15 и повече години) е сравнима с тази при възрастни. При юноши с тегло < 51 kg, се наблюдава 23% по-висока експозиция отколкото при юноши с тегло ≥ 51 kg. Възрастта сама по себе си не повлиява експозицията на палиперидон.

#### Раса

Популяционният фармакокинетичен анализ не разкрива данни за свързани с расова принадлежност различия във фармакокинетиката на палиперидон след прилагане.

#### Пол

Привидният клирънс на палиперидон след прилагане е приблизително 19% по-нисък при жени отколкото при мъже. Разликата се обяснява до голяма степен с разлики в чистата телесна маса и креатининовия клирънс между мъже и жени.

#### Тютюнопушене

Въз основа на *in vitro* проучвания с използване на човешки чернодробни ензими, палиперидон не е субстрат за CYP1A2; затова тютюнопушенето не трябва да има ефект върху фармакокинетиката на палиперидон. Популяционният фармакокинетичен анализ показва малко по-ниска експозиция на палиперидон при пушачи в сравнение с непушачи. Разликата, обаче, вероятно няма клинична значимост.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучванията за токсичност при многократно приложение на палиперидон при плъхове и кучета показва главно фармакологични ефекти като седирани и пролактин-медирирани ефекти върху млечните жлези и гениталиите. Палиперидон не е тератогенен при плъхове и зайци. При проучвания на репродуктивността при плъхове с използване на рисперидон, който екстензивно се превръща в палиперидон при плъхове и хора, е наблюдавано намалено тегло при раждане и преживяемостта на потомството. Други допаминови антагонисти, когато се прилагат на бременни животни, причиняват негативни ефекти върху способността за учене и дългителното развитие на потомството. Палиперидон не е бил генотоксичен при комплект от тестове. При проучвания за канцерогенен ефект на перорален рисперидон при плъхове и мишки, са наблюдавани повишен брой аденоми на хипофизната жлеза (мишки), ендокринни аденоми на

панкреаса (плъхове) и аденоми на млечната жлеза (при двата вида). Тези тумори може да са свързани с удължен допамин D<sub>2</sub> антагонизъм и хиперпролактинемия. Не е известна връзката между тези тумори при гризачи и риска при хора.

В 7-седмично проучване за ювенилна токсичност при плъхове, на които са прилагани перорални дози палиперидон до 2,5 mg/kg/ден, съответстващи на експозиция приблизително равна на клиничната експозиция базирана на AUC, не са наблюдавани ефекти върху растежа, половото съзряване и репродуктивната способност. Палиперидон не нарушава невроповеденческото развитие при мъжките плъхове при дози до 2,5 mg/kg/ден. При 2,5 mg/kg/ден при женски плъхове, се наблюдава ефект върху способността за учене и паметта. Този ефект не е наблюдаван след прекратяване на лечението. В 40-седмично проучване на ювенилна токсичност при кучета с перорални дози рисперидон (който екстензивно се превръща в палиперидон) до 5 mg/kg/ден, са наблюдавани ефекти върху половото съзряване, растежа на дългите кости и минералната плътност на бедрената кост 3 пъти над клиничната експозиция базирана на AUC.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Таблетно ядро

Макрогол  
Бутилхидрокситолуен  
Повидон  
Натриев хлорид  
Микрокристална целулоза  
Магнезиев стеарат  
Железен оксид, червен (E172)  
Хидроксипропил целулоза  
Целулозен ацетат

#### Обвивка

Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)  
Талк  
Пропилен гликол  
Железен оксид, жълт (E172) – само за 6 mg таблетки

#### Печатно мастило

Шеллак  
Железен оксид, черен (E172)  
Пропилен гликол

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.  
Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.



#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Перфориран еднодозов блистер (OPA/Alu/PVC//Alu): 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 98x1, 112x1, 196x1 таблетки с удължено освобождаване в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

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

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Нидерландия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Paliperidone Teva 3 mg - Рег. № 20190115  
Paliperidone Teva 6 mg - Рег. № 20190116

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

Дата на първо разрешаване: 09 май 2019 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

