

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Poltraxin, 25 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce  
Poltraxin, 50 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce  
Poltraxin, 75 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce  
Poltraxin, 100 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce  
Poltraxin, 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

*Opakowanie do rozpoczęcia leczenia*

Poltraxin, 100 mg/150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

25 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera palmitynianu paliperydonu w ilości odpowiadającej 25 mg paliperydonu.

50 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera palmitynianu paliperydonu w ilości odpowiadającej 50 mg paliperydonu.

75 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera palmitynianu paliperydonu w ilości odpowiadającej 75 mg paliperydonu.

100 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera palmitynianu paliperydonu w ilości odpowiadającej 100 mg paliperydonu.

150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera palmitynianu paliperydonu w ilości odpowiadającej 150 mg paliperydonu.

*Opakowania do rozpoczęcia leczenia*

100 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera palmitynianu paliperydonu w ilości odpowiadającej 100 mg paliperydonu.

150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera palmitynianu paliperydonu w ilości odpowiadającej 150 mg paliperydonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

25 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce  
Każda ampułko-strzykawka zawiera 3 mg polisorbatu.

50 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce  
Każda ampułko-strzykawka zawiera 6 mg polisorbatu.

75 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce  
Każda ampułko-strzykawka zawiera 9 mg polisorbatu.

100 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 12 mg polisorbatu.

150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce  
Każda ampułko-strzykawka zawiera 18 mg polisorbatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Zawiesina ma kolor biały do prawie białego. Odczyn pH zawiesiny jest obojętny (około 7,0).

Zawiesina do wstrzykiwania

Podanie domięśniowe (im.)

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Poltraxin jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych u których uzyskano stabilizację choroby za pomocą paliperydonu lub rysperydonu.

U wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których wcześniej wystąpiła odpowiedź na leczenie doustne paliperydonem lub rysperydonem, Poltraxin można stosować bez uprzedniej stabilizacji leczeniem doustnym, jeśli objawy psychiatryczne są łagodne lub umiarkowane i konieczne jest zastosowanie długo działającego leczenia w postaci wstrzyknięć.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

##### Dawkowanie

Zaleca się rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Poltraxin od dawki 150 mg w pierwszym dniu leczenia i 100 mg tydzień później (w ósmym dniu leczenia), obie dawki podawane są w miesiąc naramienny, w celu szybkiego osiągnięcia stężenia terapeutycznego (patrz punkt 5.2). Trzecia dawka powinna być podana po upływie miesiąca od drugiej dawki inicjującej.

Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 75 mg, podawana co miesiąc; u niektórych pacjentów korzystne może być stosowanie mniejszej lub większej dawki w zalecanym zakresie od 25 mg do 150 mg, zależnie od indywidualnej tolerancji leku i (lub) skuteczności. Pacjenci z nadwagą lub otyli mogą wymagać dawek z górnego zakresu (patrz punkt 5.2). Po podaniu drugiej dawki inicjującej można podawać comiesięczne dawki podtrzymujące w miesiąc naramienny lub pośladowy.

Dostosowanie dawki podtrzymującej można przeprowadzać co miesiąc. Podczas dostosowywania dawki należy uwzględnić charakterystykę przedłużonego uwalniania produktu leczniczego Poltraxin (patrz punkt 5.2), ponieważ całkowity efekt leczniczy podawania dawek podtrzymujących może nie być widoczny przez kilka miesięcy.

*Zmiana z doustnego paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu lub doustnego rysperydonu na produkt leczniczy Poltraxin*

Stosowanie produktu leczniczego Poltraxin należy rozpocząć w sposób opisany na początku punktu 4.2, powyżej. Podczas miesięcznego leczenia podtrzymującego produktem leczniczym Poltraxin, pacjenci, u których wcześniej uzyskano stabilizację różnymi dawkami paliperydonu w postaci tabletek

o przedłużonym uwalnianiu, mogą osiągnąć podobną ekspozycję na paliperydon w stanie stacjonarnym poprzez wstrzyknięcie.

Dawki podtrzymujące produktu leczniczego Poltraxin potrzebne do osiągnięcia podobnej ekspozycji w stanie stacjonarnym, przedstawiono poniżej:

| <b>Dawki paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i produktu leczniczego Poltraxin konieczne do uzyskania podobnych ekspozycji w stanie stacjonarnym na paliperydon w czasie terapii podtrzymującej</b> |                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Poprzednia dawka paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu</b>                                                                                                                                        | <b>Wstrzyknięcie produktu leczniczego Poltraxin</b> |
| 3 mg na dobę                                                                                                                                                                                                             | 25-50 mg miesięcznie                                |
| 6 mg na dobę                                                                                                                                                                                                             | 75 mg miesięcznie                                   |
| 9 mg na dobę                                                                                                                                                                                                             | 100 mg miesięcznie                                  |
| 12 mg na dobę                                                                                                                                                                                                            | 150 mg miesięcznie                                  |

W momencie rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Poltraxin, można przerwać podawanie stosowanego wcześniej doustnego paliperydonu lub doustnego rysperydonu. U niektórych pacjentów korzystne może być stopniowe wycofywanie wcześniej stosowanego leku. Niektórzy pacjenci przestawieni z większych doustnych dawek paliperydonu (np. 9-12 mg na dobę) na produkt leczniczy Poltraxin wstrzykiwany do mięśnia pośladkowego, mogą przez pierwsze 6 miesięcy po zmianie wykazywać mniejszą ekspozycję na paliperydon w osoczu. Dlatego przez pierwsze 6 miesięcy można, alternatywnie, rozważyć wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego.

#### *Zamiana z rysperydonu w postaci wstrzyknięć o przedłużonym działaniu na produkt leczniczy Poltraxin*

Przestawiając pacjenta z leczenia rysperydonem w postaci wstrzyknięć o przedłużonym działaniu na leczenie produktem leczniczym Poltraxin, należy zastąpić nim następne zaplanowane wstrzyknięcie. Następnie należy kontynuować stosowanie produktu leczniczego Poltraxin w odstępach miesięcznych. Nie jest wymagany tygodniowy rozpoczynający schemat dawkowania, obejmujący wstrzyknięcia domięśniowe (odpowiednio w 1. dniu i 8. dniu), opisany powyżej w punkcie 4.2. Pacjenci, których stan ustabilizowano wcześniej za pomocą różnych dawek rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu, mogą osiągnąć podobną ekspozycję na paliperydon w stanie stacjonarnym podczas leczenia podtrzymującego comiesięcznymi dawkami produktu leczniczego Poltraxin, zgodnie z poniższym:

| <b>Dawki rysperydonu w postaci wstrzyknięć o przedłużonym działaniu i dawki produktu leczniczego Poltraxin, wymagane do osiągnięcia podobnej ekspozycji na paliperydon w stanie stacjonarnym</b> |                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Poprzednia dawka rysperydonu w postaci wstrzyknięć o przedłużonym działaniu</b>                                                                                                               | <b>Wstrzyknięcie produktu leczniczego Poltraxin</b> |
| 25 mg co 2 tygodnie                                                                                                                                                                              | 50 mg miesięcznie                                   |
| 37,5 mg co 2 tygodnie                                                                                                                                                                            | 75 mg miesięcznie                                   |
| 50 mg co 2 tygodnie                                                                                                                                                                              | 100 mg miesięcznie                                  |

Leki przeciwpsychotyczne należy odstawiać zgodnie z odpowiednimi informacjami dotyczącymi przepisywania produktu. Przerywając stosowanie produktu leczniczego Poltraxin, należy wziąć pod uwagę przedłużony charakter jego uwalniania. Należy okresowo oceniać potrzebę kontynuacji stosowania leku zwalczającego objawy pozapiramidowe (ang. *extrapyramidal symptoms*, EPS).

#### Pominięte dawki

##### *Unikanie pomijania dawek*

Zaleca się podanie drugiej dawki początkowej produktu leczniczego Poltraxin tydzień po podaniu pierwszej dawki. Aby uniknąć pominięcia dawki, pacjentom można podać drugą dawkę 4 dni przed lub po wyznaczonym terminie jednego tygodnia (8. dnia). Podobnie, trzecią i kolejne dawki po schemacie dawkowania wstępnego, zaleca się podawać w odstępach comiesięcznych. Aby uniknąć

ominięcia comiesięcznej dawki, pacjentom można podać wstrzyknięcie do 7 dni przed lub po upływie miesiącznego terminu.

Jeśli opuszczono ustalony termin drugiego wstrzyknięcia produktu leczniczego Poltraxin (8. dzień  $\pm$  4 dni), zalecane ponowne rozpoczęcie dawkowania zależy od tego, ile czasu upłynęło od pierwszego wstrzyknięcia.

*Pominięcie drugiej dawki początkowej (<4 tygodnie od pierwszego wstrzyknięcia)*

Jeśli od pierwszego wstrzyknięcia upłynęło mniej niż 4 tygodnie, pacjentowi należy jak najszybciej podać drugą dawkę wynoszącą 100 mg do mięśnia naramiennego. Po 5 tygodniach od pierwszego wstrzyknięcia (niezależnie od terminu drugiego wstrzyknięcia) pacjentowi należy podać trzecią dawkę produktu leczniczego Poltraxin, wynoszącą 75 mg, do mięśnia naramiennego lub pośladkowego. Następnie należy przestrzegać zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.

*Pominięcie drugiej dawki początkowej (4-7 tygodni od pierwszego wstrzyknięcia)*

Jeśli od pierwszego wstrzyknięcia produktu leczniczego Poltraxin upłynęło od 4 do 7 tygodni, należy wznowić dawkowanie, rozpoczynając od dwóch wstrzyknięć po 100 mg w następujący sposób:

1. wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego najszybciej, jak to możliwe
2. kolejne wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego tydzień później
3. wznowienie zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.

*Pominięcie drugiej dawki początkowej (>7 tygodni od pierwszego wstrzyknięcia)*

Jeśli od pierwszego wstrzyknięcia produktu leczniczego Poltraxin upłynęło ponad 7 tygodni, należy rozpocząć dawkowanie zgodnie z zamieszczonym powyżej opisem zalecanego rozpoczęcia dawkowania produktu leczniczego Poltraxin.

*Pominięcie comiesięcznej dawki podtrzymującej (od 1 miesiąca do 6 tygodni)*

Po rozpoczęciu leczenia zaleca się comiesięczny cykl stosowania produktu leczniczego Poltraxin. Jeśli od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło mniej niż 6 tygodni, należy możliwie jak najszybciej podać ustaloną poprzednio dawkę stabilizującą. Następnie podawać dawkę w miesięcznych odstępach.

*Pominięcie comiesięcznej dawki podtrzymującej (>6 tygodni do 6 miesięcy)*

Jeśli od ostatniego wstrzyknięcia produktu leczniczego Poltraxin upłynęło więcej niż 6 tygodni, zalecenia są następujące:

*U pacjentów stabilnych po dawce od 25 mg do 100 mg*

1. możliwie jak najszybsze wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego takiej samej dawki, na jakiej poprzednio utrzymywał się stabilny stan pacjenta
2. kolejne wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego (takiej samej dawki) tydzień później (8. dzień)
3. wznowienie zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.

*U pacjentów stabilnych po dawce 150 mg*

1. możliwie jak najszybsze wstrzyknięcie dawki 100 mg do mięśnia naramiennego
2. kolejne wstrzyknięcie dawki 100 mg do mięśnia naramiennego tydzień później (8. dzień)
3. wznowienie zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.

#### *Pominięcie comiesięcznej dawki podtrzymującej (>6 miesięcy)*

Jeśli od ostatniego wstrzyknięcia produktu leczniczego Poltraxin upłynęło ponad 6 miesięcy, należy rozpocząć dawkowanie zgodnie z zamieszczonym powyżej opisem zalecanego rozpoczęcia dawkowania produktu leczniczego Poltraxin.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku >65 lat.

Ogólnie, zalecane dawkowanie produktu leczniczego Poltraxin u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek jest takie samo, jak u młodszych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponieważ jednak u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek może być zaburzona, konieczne może być dostosowanie dawki (zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek patrz: *Zaburzenia czynności nerek*).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie przeprowadzono systematycznych badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Poltraxin u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od  $\geq 50$  do  $< 80$  ml/min) zaleca się rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Poltraxin od dawki wynoszącej 100 mg w 1. dniu leczenia i 75 mg tydzień później. Obie dawki należy podawać do mięśnia naramiennego. Zalecana comiesięczna dawka podtrzymująca wynosi 50 mg, a możliwy zakres to 25 mg do 100 mg, w zależności od tolerancji pacjenta na lek i (lub) skuteczności.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Poltraxin u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu umiarkowanym lub ciężkim (klirens kreatyniny  $< 50$  ml/min) (patrz punkt 4.4).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Jak wskazuje doświadczenie zebrane podczas stosowania doustnego paliperydonu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie badano skutków przyjmowania paliperydonu przez pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego zaleca się ostrożność w przypadku leczenia tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Poltraxin u dzieci i młodzieży w wieku  $< 18$  lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Poltraxin jest przeznaczony wyłącznie do podawania domięśniowego. Nie wolno go podawać żadną inną drogą. Należy go wstrzykiwać powoli, głęboko do mięśnia naramiennego lub pośladkowego. Każde wstrzyknięcie powinien wykonać pracownik personelu medycznego. Dawkę należy podawać w pojedynczym wstrzyknięciu. Nie należy jej podawać w podzielonych wstrzyknięciach.

Dawki początkowe w dniach: 1. i 8. należy podawać do mięśnia naramiennego w celu szybkiego uzyskania stężenia terapeutycznego (patrz punkt 5.2). Po podaniu drugiej dawki inicjującej, comiesięczne dawki podtrzymujące można podawać do mięśnia naramiennego lub pośladkowego. W razie bólu w miejscu wstrzyknięcia, jeśli pacjent źle znosi związany z tym dyskomfort, należy rozważyć zamianę z wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego na wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego, i odwrotnie (patrz punkt 4.8). Zaleca się także zmiany strony lewej i prawej (patrz poniżej).

W celu uzyskania informacji dotyczących przygotowania i stosowania produktu leczniczego Poltraxin patrz Ulotka dla pacjenta (*Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników ochrony zdrowia*).

#### *Wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego*

Zalecany rozmiar igły do wstrzyknięć początkowych i podtrzymujących produktu leczniczego Poltraxin do mięśnia naramiennego zależy od masy ciała pacjenta. Dla osób o masie ciała  $\geq 90$  kg zaleca się używanie igły w rozmiarze 1½ cala, 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Dla osób o masie ciała  $< 90$  kg zaleca się używanie igły w rozmiarze 1 cal, 23 G (25,4 mm x 0,64 mm). Wstrzyknięcia należy wykonywać naprzemiennie do obu mięśni naramiennych.

#### *Wstrzyknięcie do mięśnia pośladkowego*

Zalecany rozmiar igły do wstrzyknięć podtrzymujących produktu leczniczego Poltraxin do mięśnia pośladkowego wynosi 1½ cala, 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Wstrzyknięcia należy wykonać w górnej zewnętrznej ćwiartce mięśnia pośladkowego. Wstrzyknięcia należy wykonywać naprzemiennie do obu mięśni pośladkowych.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Zastosowanie u pacjentów w stanie silnego pobudzenia lub w ostrym stanie psychiatrycznym

Produktu leczniczego Poltraxin nie należy stosować do leczenia silnego pobudzenia ani ostrych stanów psychiatrycznych, gdy wymagane jest natychmiastowe złagodzenie objawów.

#### Odstęp QT

Należy zachować ostrożność, gdy paliperydon przepisany jest pacjentom z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, a także podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które wydłużają odstęg QT.

#### Złośliwy zespół neuroleptyczny

Podczas przyjmowania paliperydonu zgłaszano występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego (ang. *Neuroleptic Malignant Syndrome*, NMS), charakteryzującego się: podwyższeniem temperatury ciała, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy. Ponadto może wystąpić mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. Jeśli u pacjenta rozwiną się objawy przedmiotowe lub podmiotowe wskazujące na zespół NMS, należy przerwać stosowanie paliperydonu.

#### Późne dyskinezy/objawy pozapiramidowe

Produkty lecznicze o właściwościach antagonistycznych w stosunku do receptorów dopaminy były kojarzone z pojawianiem się późnych dyskinez, charakteryzujących się rytmicznymi ruchami mimowolnymi, głównie języka i (lub) twarzy. Jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie stosowania wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym paliperydonu.

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

#### Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

Podczas stosowania paliperydonu stwierdzano wystąpienie leukopenii, neutropenii i agranulocytozy. Agranulocytozę po wprowadzeniu paliperydonu do obrotu zgłaszano bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ).

pacjentów). Pacjentów z istotną klinicznie leukopenią lub polekową leukopenią/neutropenią w wywiadzie należy obserwować przez pierwsze kilka miesięcy leczenia. Należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego Poltraxin przy pierwszym objawie istotnego klinicznie zmniejszenia liczby leukocytów, wobec braku innych czynników przyczynowych. Pacjentów ze znaczącą klinicznie neutropenią należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich gorączka lub inne objawy przedmiotowe lub podmiotowe infekcji, oraz podjąć natychmiastowe leczenie w razie wystąpienia takich objawów. U pacjentów z ciężką neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów  $<1 \times 10^9/l$ ) należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Poltraxin i badać liczbę leukocytów do momentu powrotu wyniku do normy.

#### Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu do obrotu rzadko stwierdzano reakcje anafilaktyczne u pacjentów, którzy wcześniej tolerowali doustny rysperydon lub doustny paliperydon (patrz punkty 4.1 i 4.8). Jeśli wystąpią reakcje nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Poltraxin, wdrożyć w razie potrzeby odpowiednie środki wspomagające i obserwować pacjenta do czasu ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych (patrz punkty 4.3 i 4.8).

#### Hiperglikemia i cukrzyca

Podczas leczenia paliperydonem stwierdzano wystąpienie hiperglikemii, cukrzycy i zaostrzenia przebiegu wcześniej występującej cukrzycy w tym śpiączkę cukrzycową i kwasicę ketonową. Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej zgodnie z wytycznymi terapii przeciwpyschotycznej. Pacjentów leczonych produktem leczniczym Poltraxin, należy obserwować pod kątem występowania objawów hiperglikemii (takich jak: polidypsja, poliuria, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą należy regularnie badać, czy nie pogarsza się u nich kontrola glikemii.

#### Zwiększenie masy ciała

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

#### Stosowanie u pacjentów z nowotworami zależnymi od prolaktyny

Badania hodowli tkankowych sugerują, że prolaktyna może stymulować wzrost komórek nowotworów piersi u ludzi. Chociaż w badaniach klinicznych i epidemiologicznych nie wykazano dotychczas wyraźnego związku ze stosowaniem leków przeciwpyschotycznych, zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentek z wywiadem medycznym w tym kierunku. Paliperydon należy stosować ostrożnie u pacjentów z wcześniej występującym nowotworem, który może być zależny od prolaktyny.

#### Hipotonia ortostatyczna

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

Na podstawie zebranych danych pochodzących z trzech sześciotygodniowych, kontrolowanych placebo badań z użyciem podawanych doustnie tabletek paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu w ustalonej dawce (3, 6, 9 i 12 mg) stwierdzono niedociśnienie ortostatyczne u 2,5% badanych przyjmujących doustnie paliperydon i 0,8% badanych przyjmujących placebo. Produkt leczniczy Poltraxin należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (np. niewydolnością serca, zawałem lub niedokrwieniem serca albo zaburzeniami przewodnictwa), chorobą naczyń mózgowych lub stanami predysponującymi pacjenta do niedociśnienia (np. odwodnienie i hipowolemia).

#### Drgawki

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Poltraxin u pacjentów, u których występowały wcześniej drgawki lub stany mogące obniżać próg drgawkowy.

#### Zaburzenia czynności nerek

Stężenia paliperydonu w osoczu są zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i dlatego u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki. Nie zaleca się

stosowania produktu leczniczego Poltraxin u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugh). Zaleca się ostrożność podczas stosowania paliperydonu u takich pacjentów.

#### Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Nie badano stosowania paliperydonu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.

U pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, u których występuje ryzyko udaru mózgu, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Poltraxin.

Prezentowane poniżej informacje uzyskano dla rysperydonu, ale przyjmuje się je jako wiążące również dla paliperydonu.

#### *Śmiertelność ogólna*

W metaanalizie 17 badań klinicznych z grupą kontrolną, w grupie pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem leczonych innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym rysperydonem, aripiprazolem, olanzapiną i kwetiapiną, stwierdzono większe ryzyko zgonu niż w grupie placebo.

Wśród pacjentów leczonych rysperydonem śmiertelność wyniosła 4% w porównaniu do 3,1% u pacjentów przyjmujących placebo.

#### *Zdarzenia niepożądane naczyniowo-mózgowe*

W randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo przeprowadzonych u pacjentów z otępieniem stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, w tym rysperydon, aripiprazol i olanzapinę, wystąpiło około 3-krotne zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany.

#### Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy’ego

Lekarz przepisujący produkt leczniczy Poltraxin pacjentowi z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciał Lewy’ego (ang. *Dementia with Lewy Bodies*, DLB) powinien rozważyć stosunek ryzyka do korzyści, ze względu na podwyższone w tych grupach pacjentów ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego (ang. *Neuroleptic Malignant Syndrome*, NMS), jak również zwiększoną wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne. Zwiększona wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne może manifestować się splątaniem, zaburzeniem świadomości, niestabilnością postawy z częstymi upadkami, co towarzyszy objawom pozapiramidowym.

#### Priapizm

Donoszono o przypadkach priapizmu wywołanych przez leki przeciwpsychotyczne (do których należy rysperydon) o działaniu blokującym receptory alfa-adrenergiczne. Podczas obserwacji po wprowadzeniu paliperydonu do obrotu odnotowano również przypadki priapizmu wywołane przez paliperydon podawany doustnie, będący aktywnym metabolitem rysperydonu. Należy poinformować pacjentów, aby zgłosili się pilnie do lekarza, jeśli objawy priapizmu nie ustąpią w ciągu 4 godzin.

#### Regulacja temperatury ciała

Lekom przeciwpsychotycznym przypisywano właściwość zakłócania zdolności organizmu do obniżania temperatury podstawowej ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w przypadku przypisywania produktu leczniczego Poltraxin pacjentom, którzy mogą znaleźć się w sytuacjach sprzyjających podwyższeniu podstawowej temperatury ciała, np.: podejmujących intensywny wysiłek fizyczny, narażonych na działanie skrajnie wysokich temperatur, przyjmujących jednocześnie leki o działaniu przeciwocholinergicznym lub odwodnionych.

#### Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żyłnej choroby zakrzepowozatorowej (ang. *Venous Thromboembolism*, VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem leczniczym Poltraxin



należy rozpoznać wszystkie potencjalne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze.

#### Działanie przeciwwymiotne

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

#### Sposób podawania

Należy uważać, aby uniknąć nieumyślnego podania produktu leczniczego Poltraxin do naczynia krwionośnego.

#### Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu antagonistycznym na receptory alfa 1a-adrenergiczne, takie jak Poltraxin, stwierdzano podczas operacji usunięcia zaćmy śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS) (patrz punkt 4.8). Zespół IFIS może zwiększać ryzyko powikłań ocznych w trakcie i po zabiegu. Przed zabiegiem trzeba poinformować wykonującego go okulistę o aktualnym lub wcześniejszym przyjmowaniu produktów leczniczych o działaniu antagonistycznym na receptory alfa 1a-adrenergiczne. Nie ustalono możliwych korzyści z odstawienia leków blokujących receptory alfa 1 przed zabiegiem usunięcia zaćmy i należy to rozważyć wobec ryzyka przerwania leczenia przeciwpsychotycznego.

#### Substancje pomocnicze

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

Ten produkt leczniczy zawiera 12 mg polisorbatu 20 w każdym ml, co odpowiada 12 mg/ml. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku przepisywania produktu leczniczego Poltraxin wraz z innymi produktami leczniczymi wydłużającymi oścień QT, np. lekami przeciwaritmicznymi klasy IA (np. chinidyna, dyzopiryamid) oraz lekami przeciwaritmicznymi klasy III (np. amiodaron, sotalol), niektórymi lekami przeciwhistaminowymi, niektórymi innymi lekami przeciwpsychotycznymi, a także niektórymi lekami przeciwmalarycznymi (np. meflokina). Powyższa lista ma charakter informacyjny i nie jest listą wyczerpującą.

#### Możliwość wpływu produktu leczniczego Poltraxin na inne leki

Nie przewiduje się istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych paliperydonu z produktami leczniczymi, które są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P-450.

Biorąc pod uwagę zasadniczy wpływ paliperydonu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (patrz punkt 4.8), należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Poltraxin w połączeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi ośrodkowo, np. anksjolitykami, większością leków przeciwpsychotycznych, lekami nasennymi, opioidami, itp. lub alkoholem.

Paliperydon może antagonizować działanie lewodopy i innych agonistów dopaminergicznych. Jeśli to połączenie leków wydaje się konieczne, szczególnie w schyłkowej fazie choroby Parkinsona, należy zastosować najmniejsze skuteczne dawki obu leków.

Z powodu możliwości wywoływania hipotonii ortostatycznej (patrz punkt 4.4), można zaobserwować efekt addytywny w przypadku stosowania produktu leczniczego Poltraxin wraz z innymi produktami leczniczymi o takim samym potencjale, np. innymi lekami przeciwpsychotycznymi, lekami trójpierścieniowymi.

Zaleca się ostrożność, jeśli paliperydon podawany jest z innymi produktami leczniczymi, które obniżają próg drgawkowy (tj.: fenotiazyny lub butyrofenony, leki trójpierścieniowe lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), tramadol, meflokina, itd.).

Jednoczesne doustne podawanie tabletek paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu w stanie stacjonarnym (12 mg raz na dobę) wraz z tabletkami diwalproinianu sodu o przedłużonym uwalnianiu (od 500 mg do 2000 mg raz na dobę) nie wpływało na farmakokinetykę walproinianu w stanie stacjonarnym.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Poltraxin i litu, jednak jest ona mało prawdopodobna.

#### Możliwość wpływu innych leków na produkt leczniczy Poltraxin

Badania *in vitro* wykazały, że w metabolizmie paliperydonu w minimalnym stopniu mogą uczestniczyć enzymy CYP2D6 i CYP3A4, nie ma jednak wyników badań *in vitro* ani *in vivo* wskazujących, że te izoenzymy odgrywają znaczącą rolę w metabolizmie paliperydonu.

Jednoczesne podawanie doustne paliperydonu z paroksetyną, silnym inhibitorem enzymu CYP2D6, nie miało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę paliperydonu.

Jednoczesne podawanie doustnego paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę wraz z karbamazepiną w dawce 200 mg dwa razy na dobę spowodowało zmniejszenie średniej wartości  $C_{max}$  w stanie stacjonarnym oraz wartości AUC paliperydonu o około 37%. Jest to w znacznym stopniu spowodowane zwiększeniem o 35% klirensu nerkowego paliperydonu, prawdopodobnie w wyniku pobudzenia przez karbamazepinę aktywności glikoproteiny P (P-gp) znajdującej się w nerkach.

Niewielkie zmniejszenie ilości substancji czynnej wydalanej z moczem w postaci niezmienionej sugeruje niewielki wpływ na metabolizm zależny od enzymów CYP lub dostępność biologiczną paliperydonu w przypadku skojarzonego stosowania z karbamazepiną. Większe spadki stężenia paliperydonu w osoczu mogą nastąpić po większych dawkach karbamazepiny.

Rozpoczynając stosowanie karbamazepiny, dawkę produktu leczniczego Poltraxin należy ponownie ocenić i, w razie potrzeby, zwiększyć. I odwrotnie, w przypadku przerwania stosowania karbamazepiny, dawkę produktu leczniczego Poltraxin należy ponownie ocenić i, w razie potrzeby, zmniejszyć.

Jednoczesne doustne podawanie pojedynczej dawki paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (12 mg) wraz z diwalproinianem sodu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (dwie tabletki 500 mg raz dziennie) spowodowało zwiększenie o ok. 50% wartości  $C_{max}$  i AUC paliperydonu, prawdopodobnie w wyniku zwiększonego wchłaniania po podaniu doustnym.

Ponieważ nie zaobserwowano wpływu na klirens ogólnoustrojowy, nie oczekuje się istotnej klinicznie interakcji między diwalproinianem sodu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i produktu leczniczego Poltraxin podawanego domięśniowo. Nie zbadano tej interakcji w przypadku stosowania paliperydonu.

#### Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Poltraxin z rysperydonem lub paliperydonem podawanym doustnie

Ponieważ paliperydon jest głównym aktywnym metabolitem rysperydonu, należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania przez dłuższy czas rysperydonu lub doustnego paliperydonu z produktem leczniczym Poltraxin. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Poltraxin jednocześnie z innymi lekami przeciwpsychotycznymi są ograniczone.

#### Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Poltraxin z lekami psychostymulującymi

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

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania paliperydonu podczas ciąży. Podawany domięśniowo palmitynian paliperydonu i podawany doustnie paliperydon nie wywoływały wad rozwojowych w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach, jednak zaobserwowano inne rodzaje szkodliwego wpływu na rozród (patrz punkt 5.3). Noworodki narażone na działanie paliperydonu w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania po porodzie. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane. Produktu leczniczego Poltraxin nie należy stosować w czasie ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne.

### Karmienie piersią

Paliperydon przenika do mleka ludzkiego w takiej ilości, że może wpływać na organizm dziecka karmionego piersią, jeśli kobieta karmiąca przyjmuje dawki terapeutyczne leku. Produkt leczniczy Poltraxin nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

### Płodność

W badaniach nieklinicznych nie zaobserwowano istotnego wpływu na płodność.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Paliperydon może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ze względu na potencjalne działanie na układ nerwowy i wzrok, wiążące się z objawami takimi jak sedacja, senność, omdlenia, niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.8).

Dlatego należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów nie obsługiwali maszyn, aż do ustalenia indywidualnej podatności na działanie produktu leczniczego Poltraxin.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszano następujące działania niepożądane leku: bezsenność, ból głowy, lęk, infekcję górnych dróg oddechowych, reakcje w miejscu wstrzyknięć, parkinsonizm, zwiększenie masy ciała, akatyzię, pobudzenie, sedację/senność, nudności, zaparcia, zawroty głowy, ból mięśniowo-szkieletowy, częstoskurcz, drżenie, ból w jamie brzusznej, wymioty, biegunkę, zmęczenie i dystonię. Akatyzię i sedację/senność były zależne od wielkości dawki.

### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Poniżej wymieniono wszystkie działania niepożądane zgłoszone podczas stosowania paliperydonu zgodnie z kategoriami częstości występowania w badaniach klinicznych palmitynianu paliperydonu. Przyjęto następujące określenia odnoszące się do częstości występowania działań niepożądanych: *bardzo często* ( $\geq 1/10$ ); *często* ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); *niezbyt często* ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ); *rzadko* ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ); *bardzo rzadko* ( $< 1/10\,000$ ) oraz *nieznana* (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów    | Działania niepożądane |                                                                     |                                                                                                                |                                                        |                       |
|------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------|
|                                    | Częstość              |                                                                     |                                                                                                                |                                                        |                       |
|                                    | Bardzo często         | Często                                                              | Niezbyt często                                                                                                 | Rzadko                                                 | Nieznana <sup>a</sup> |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze |                       | zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, grypa | zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie pęcherza moczowego, | zakażenie oka, zapalenie skóry wywołane przez roztocza |                       |

|                                                    |                         |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                 |
|----------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                                                    |                         |                                                                                                                                                           | zakażenie ucha,<br>zapalenie<br>migdałków,<br>grzybica paznokci,<br>zapalenie tkanki<br>łącznej, ropień<br>podskórny                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                 |
| <b>Zaburzenia krwi<br/>i układu<br/>chłonnego</b>  |                         |                                                                                                                                                           | zmniejszenie<br>liczby leukocytów,<br>niedokrwistość                                                                                                                                                                | neutropenia,<br>trombocytopenia,<br>zwiększenie<br>liczby<br>eozynofili                                                                                                                                                                                           | agranulocytoza                                  |
| <b>Zaburzenia<br/>układu<br/>immunologicznego</b>  |                         |                                                                                                                                                           | nadwrażliwość                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                   | reakcja<br>anafilaktyczna                       |
| <b>Zaburzenia<br/>endokrynologiczne</b>            |                         | hiperprolaktynemia <sup>b</sup>                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                     | nieprawidłowe<br>wydzielanie<br>hormonu<br>antydiuretycznego,<br>obecność glukozy<br>w moczu                                                                                                                                                                      |                                                 |
| <b>Zaburzenia<br/>metabolizmu<br/>i odżywiania</b> |                         | hiperglikemia,<br>zwiększenie masy<br>ciała, zmniejszenie<br>masy ciała,<br>zmniejszenie<br>apetytu                                                       | cukrzyca <sup>d</sup> ,<br>hiperinsulinemia,<br>zwiększenie<br>apetytu,<br>jadłowstręt,<br>zwiększenie<br>stężenia<br>triglicerydów we<br>krwi, zwiększone<br>stężenie<br>cholesterolu we<br>krwi                   | cukrzycowa<br>kwasica<br>ketonowa,<br>hipoglikemia,<br>polidypsja                                                                                                                                                                                                 | przewodnienie<br>hipotoniczne                   |
| <b>Zaburzenia<br/>psychiczne</b>                   | bezsenność <sup>e</sup> | pobudzenie,<br>depresja, lęk                                                                                                                              | zaburzenia snu,<br>mania,<br>zmniejszone libido,<br>nerwowość,<br>koszmary senne                                                                                                                                    | katatonía, stan<br>dezorientacji,<br>somniaambulizm,<br>przytępiiony afekt,<br>anorgazmia                                                                                                                                                                         | zaburzenia<br>odżywiania<br>związane ze snem    |
| <b>Zaburzenia<br/>układu nerwowego</b>             |                         | parkinsonizm <sup>c</sup> ,<br>akatyzya <sup>c</sup> ,<br>sedacja/senność,<br>dystoniac, zawroty<br>głowy, dyskineza <sup>c</sup> ,<br>drżenie, ból głowy | późne dyskinezy,<br>omdlenia,<br>hiperaktywność<br>psychomotoryczna,<br>zawroty głowy<br>związane z pozycją<br>ciała, zaburzenia<br>koncentracji,<br>dyzartria,<br>zaburzenia smaku,<br>niedoczulica,<br>parestezje | złośliwy zespół<br>neuroleptyczny,<br>niedokrwienie<br>mózgu, brak<br>reakcji na bodźce,<br>utrata<br>świadomości,<br>zmniejszony<br>poziom<br>świadomości,<br>napady<br>drgawkowe,<br>zaburzenia<br>równowagi,<br>nieprawidłowa<br>koordynacja,<br>kiwanie głową | śpiączka<br>cukrzycowa                          |
| <b>Zaburzenia oka</b>                              |                         |                                                                                                                                                           | niewyraźne<br>widzenie, zapalenie<br>spojówek, suche<br>oko                                                                                                                                                         | jaskra, zaburzenia<br>ruchów gałki<br>ocznej, rotacyjne<br>ruchy gałek<br>ocznych,<br>światłowstręt,<br>zwiększone                                                                                                                                                | zespół wiotkiej<br>tęczęwki<br>(śródoperacyjny) |

|                                                                       |  |                                                                                      |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                      |                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       |  |                                                                                      |                                                                                                                                                                                       | łzawienie,<br>przekrwienie oczu                                                                                      |                                                                                                    |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     |  |                                                                                      | zawroty głowy, szum uszne, ból ucha                                                                                                                                                   |                                                                                                                      |                                                                                                    |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               |  | tachykardia                                                                          | blok przedsionkowo-komorowy, zaburzenia przewodnictwa, wydłużenie odstępu QT w EKG, zespół tachykardii postawno-ortostatycznej, bradykardia, nieprawidłowy zapis EKG, kołatanie serca | migotanie przedsionków, niemiarywość zatokowa                                                                        |                                                                                                    |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          |  | nadciśnienie                                                                         | niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne                                                                                                                                          | zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich, napady zaczerwienienia                                                  | niedokrwienie                                                                                      |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |  | kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa                                             | duszność, ból gardła i krtani, krwawienie z nosa                                                                                                                                      | zespół bezdechu śródsewnego, zastój krwi w płucach, przekrwienie dróg oddechowych, rzęzenia, świszczący oddech       | hiperwentylacja, zachłystowe zapalenie płuc, dysfonia                                              |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |  | ból w jamie brzusznej, wymioty, nudności, zaparcia, biegunka, niestrawność, ból zęba | dyskomfort w jamie brzusznej, zapalenie żołądka i jelit, dysfagia, suchość śluzówki jamy ustnej, wzdęcia                                                                              | zapalenie trzustki, częściowa niedrożność jelit, obrzęk języka, nietrzymanie stolca, kamienie kałowe, zapalenie warg | całkowita niedrożność jelit                                                                        |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |  | zwiększenie aktywności aminotransferaz                                               | zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych                                                                                          |                                                                                                                      | żółtaczka                                                                                          |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |  |                                                                                      | pokrzywka, świąd, wysypka, łysienie, wyprysk, sucha skóra, rumień, trądzik                                                                                                            | wysypka polekowa, hiperkeratoza, łojotokowe zapalenie skóry, łupież                                                  | zespół Stevensa-Johnsona/toksyczna nekroliza naskórka, obrzęk naczynioruchowy, przebarwienia skóry |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>              |  | ból mięśniowo-szkieletowy, bóle pleców, ból stawów                                   | zwiększone stężenie kinazy fosfokreatynowej we krwi, skurcze mięśni, sztywność                                                                                                        | rabdomioliza, obrzęk stawów                                                                                          | nieprawidłowa postawa ciała                                                                        |

|                                                    |  |                                                               |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                 |
|----------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    |  |                                                               | stawów, osłabienie mięśni                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                 |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>           |  |                                                               | nietrzymanie moczu, częstomocz, dysuria                                                                                                                                                     | zastój moczu                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                 |
| <b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>          |  |                                                               |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                              | noworodkowy zespół odstawienny (patrz punkt 4.6)                                                |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>      |  | brak miesiączki                                               | zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji, zaburzenia miesiączkowania <sup>e</sup> , ginekomastia, mlekotok, zaburzenia seksualne, ból piersi                                               | priapizm, dyskomfort piersi, obrzmienie, piersi, powiększenie piersi, wydzielina z pochwy                                                                                                                    |                                                                                                 |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> |  | gorączka, astenia, zmęczenie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia | obrzęk twarzy, obrzęk <sup>e</sup> , zwiększenie temperatury ciała, nieprawidłowy sposób chodzenia, ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, złe samopoczucie, stwardnienie | hipotermia, dreszcze, pragnienie, zespół odstawienia leku, ropień w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia, torbiel w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia | zmniejszenie temperatury ciała, martwica w miejscu wstrzyknięcia, wrzód w miejscu wstrzyknięcia |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>   |  |                                                               | upadek                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                 |

<sup>a</sup> Częstość występowania działań niepożądanych została zakwalifikowana jako „nieznana”, gdyż nie stwierdzano ich w badaniach klinicznych palmitynianu paliperydonu. Pochodziły one albo ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu, których częstości nie da się określić, albo z danych dotyczących rysperydonu (jakiegokolwiek postaci) lub doustnego paliperydonu uzyskanych z badań klinicznych i (lub) zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu.

<sup>b</sup> Patrz poniżej „Hiperprolaktynemia”.

<sup>c</sup> Patrz poniżej „Objawy pozapiramidowe”.

<sup>d</sup> W badaniach z kontrolą placebo cukrzycę zgłaszano u 0,32% osób leczonych paliperydonem w porównaniu do 0,39% w grupie placebo. Całkowita częstość występowania cukrzycy we wszystkich badaniach klinicznych wyniosła 0,65% u wszystkich osób leczonych paliperydonem.

<sup>e</sup> **Bezsennałość obejmuje:** trudności z zasypianiem, bezsennałość śródnocną. **Napady drgawkowe obejmują:** uogólniony napad tonicznokloniczny. **Obrzęk obejmuje:** obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk ciastowaty. **Zaburzenia miesiączkowania obejmują:** opóźnienia miesiączki, nieregularne miesiączkowanie, skąpe miesiączkowanie.

Działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania postaci farmaceutycznych rysperydonu  
Paliperydon jest czynnym metabolitem rysperydonu, dlatego profile działań niepożądanych tych substancji (w tym zarówno postaci doustnych, jak i postaci we wstrzyknięciach) odpowiadają sobie wzajemnie.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Reakcja anafilaktyczna*

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej po wstrzyknięciu paliperydonu u pacjentów, którzy wcześniej tolerowali doustne postaci rysperydonu lub paliperydonu (patrz punkt 4.4).

### *Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z miejscem wstrzyknięcia był ból. Nasilenie większości zgłaszanych reakcji określano jako łagodne do umiarkowanego. We wszystkich badaniach fazy 2 i 3 z paliperydonem w ocenie bólu w miejscu wstrzyknięcia przez badanych opartej na skali wzrokowo-analogowej wykazano tendencję do zmniejszania częstości występowania i natężenia odczucia z czasem. Wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego były postrzegane jako nieznacznie bardziej bolesne od analogicznego wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego. Pozostałe reakcje w miejscu wstrzyknięcia charakteryzowały się przeważnie łagodnym nasileniem i obejmowały stwardnienie (często), świąd (niezbyt często) i guzki (rzadko).

### *Objawy pozapiramidowe (EPS)*

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

### *Zwiększenie masy ciała*

W trwającym 13 tygodni badaniu u pacjentów przyjmujących dawkę początkową 150 mg, częstość występowania nieprawidłowego zwiększenia masy ciała  $\geq 7\%$  była zależna od dawki i wynosiła 5% u badanych z grupy przyjmującej placebo oraz 6%, 8% i 13% w grupach stosujących paliperydon w dawkach odpowiednio 25 mg, 100 mg i 150 mg.

W trwającej 33 tygodnie otwartej fazie przejściowej/podtrzymującej długoterminowego badania dotyczącego zapobiegania nawrotom, 12% badanych przyjmujących paliperydon spełniło to kryterium (zwiększenie masy ciała  $\geq 7\%$  od fazy podwójnie ślepej próby aż do punktu końcowego badania); średnia (SD) zmiana masy ciała od punktu wyjścia fazy otwartej wyniosła +0,7 (4,79) kg.

### *Hiperprolaktynemia*

W badaniach klinicznych zaobserwowano wzrost mediany stężenia prolaktyny w surowicy u badanych obu płci przyjmujących paliperydon. Działania niepożądane, które mogą wskazywać na zwiększone stężenie prolaktyny (np. brak miesiączki, mlekotok, zaburzenia menstruacji, ginekomastia) wystąpiły ogółem u <1% badanych.

### Efekt klasy terapeutycznej

W związku z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych mogą wystąpić następujące działania niepożądane: wydłużenie odstępu QT, niemierności komorowe (migotanie komór, tachykardia komorowa), nagły zgon z niewyjaśnionych przyczyn, zatrzymanie krążenia oraz częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*.

Zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatorowości płucnej oraz zakrzepicy żył głębokich, związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych (częstość występowania nieznana).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C  
02-222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

Na ogół spodziewane objawy przedmiotowe i podmiotowe są takie same, jak znane skutki farmakologiczne związane z przedawkowaniem paliperydonu, tj. senność i sedacja, częstoskurcz i niedociśnienie, wydłużenie odstępu QT oraz objawy pozapiramidowe. U pacjentów, którzy przedawkowali przyjmowany doustnie paliperydon zgłaszano przypadki częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* oraz migotanie komór. W razie ostrego stanu związanego z przedawkowaniem należy rozważyć możliwość jednoczesnego wpływu różnych leków.

### Postępowanie

Oceniając potrzeby terapeutyczne oraz powrót do zdrowia należy uwzględnić przedłużone uwalnianie produktu leczniczego i długi okres półtrwania paliperydonu. Nie ma określonego antidotum na paliperydon. Należy zastosować doraźne środki zaradcze. Należy zapewnić i podtrzymywać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić właściwe natlenienie i wentylację.

Należy natychmiast rozpocząć obserwację układu sercowo-naczyniowego, w tym stałe monitorowanie EKG pod kątem potencjalnych niemierności. W razie niedociśnienia i zapaści krążeniowej należy podjąć odpowiednie środki zaradcze, takie jak dożylnie podawanie płynu i (lub) środków sympatykomimetycznych. W przypadku ciężkich objawów pozapiramidowych należy podać środki przeciwocholinergiczne. Należy kontynuować uważny nadzór i obserwację, aż do wyzdrowienia pacjenta.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX13

Poltraxin zawiera mieszaninę racemiczną (+)- i (-)-paliperydonu.

### Mechanizm działania

Paliperydon jest selektywnym czynnikiem blokującym działanie monoamin, którego właściwości farmakologiczne różnią się od właściwości neuroleptyków klasycznych. Paliperydon silnie wiąże się z receptorami serotonergicznymi 5-HT<sub>2</sub> i dopaminergicznymi D<sub>2</sub>. Blokuje także receptory alfa 1-adrenergiczne i nieznacznie słabiej receptory H<sub>1</sub>-histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+)- i (-)-paliperydonu jest podobna pod względem jakościowym i ilościowym.

Paliperydon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi. Chociaż paliperydon jest silnym antagonistą receptorów D<sub>2</sub>, co, jak się uważa, łagodzi objawy wytwórcze schizofrenii, powoduje rzadziej stany kataleptyczne i w mniejszym stopniu hamuje funkcje motoryczne niż klasyczne neuroleptyki. Dominujący ośrodkowy antagonizm serotoniny może zmniejszać tendencję paliperydonu do powodowania pozapiramidowych działań niepożądanych.

### Skuteczność kliniczna

*Leczenie nawrotu schizofrenii*



Skuteczność paliperydonu w leczeniu nawrotu schizofrenii oceniono w czterech podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych placebo krótkoterminowych badaniach (jedno trwające 9 tygodni i trzy trwające 13 tygodni), polegających na podawaniu stałej dawki dorosłym, hospitalizowanym pacjentom z nawrotem, spełniających kryteria klasyfikacji schizofrenii DSM-IV. W badaniach tych stałą dawkę paliperydonu podawano w dniach: 1., 8. i 36. badania trwającego 9 tygodni oraz dodatkowo w 64. dniu badania trwającego 13 tygodni.

Podczas leczenia nawrotu schizofrenii paliperydonem nie było potrzebne doustne podawanie dodatkowych leków przeciwpsychotycznych. Pierwszorzędnym punktem końcowym było zmniejszenie całkowitej punktacji skali objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS), co przedstawiono w poniższej tabeli. Skala PANSS to zwalidowany wielopozycyjny spis składający się z pięciu czynników do oceny objawów pozytywnych, negatywnych, dezorganizacji myślenia, niekontrolowanej wrogości/podniecenia oraz lęku/depresji. Funkcjonowanie oceniono za pomocą skali funkcjonowania indywidualnego i społecznego (ang. *Personal and Social Performance*, PSP). Skala PSP jest zwalidowaną skalą, używaną przez lekarzy klinicystów, służącą do określania funkcjonowania indywidualnego i społecznego w czterech obszarach: aktywności użytecznych społecznie (praca i nauka), związków osobistych i społecznych, dbałości o higienę osobistą oraz zachowań agresywnych i zakłócających porządek.

W badaniu trwającym 13 tygodni (n = 636), porównującym działanie trzech stałych dawek paliperydonu (początkowe wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego 150 mg, a następnie 3 dawki podane do mięśnia pośladkowego lub naramiennego: 25 mg/4 tygodnie, 100 mg/4 tygodnie lub 150 mg/4 tygodnie) do placebo, wszystkie trzy dawki paliperydonu wykazały działanie lepsze od placebo pod względem poprawy całkowitej punktacji w skali PANSS. W tym badaniu w grupach leczonych dawkami 100 mg/4 tygodnie oraz 150 mg/4 tygodnie wykazano statystyczną przewagę nad placebo pod względem punktacji w skali PSP. Nie dotyczyło to dawki 25 mg/4 tygodnie. Wyniki te potwierdzają skuteczność produktu w ciągu całego okresu leczenia i poprawę punktacji w skali PANSS. Zaobserwowano je już w 4. dniu, natomiast do 8. dnia nastąpiło wyraźne rozróżnienie wyników w grupach przyjmujących paliperydon w dawkach 25 mg i 150 mg w porównaniu do grupy przyjmującej placebo.

Inne badania dostarczyły statystycznie istotnych wyników przemawiających na korzyść paliperydonu, oprócz dawki 50 mg w jednym badaniu (patrz tabela poniżej).

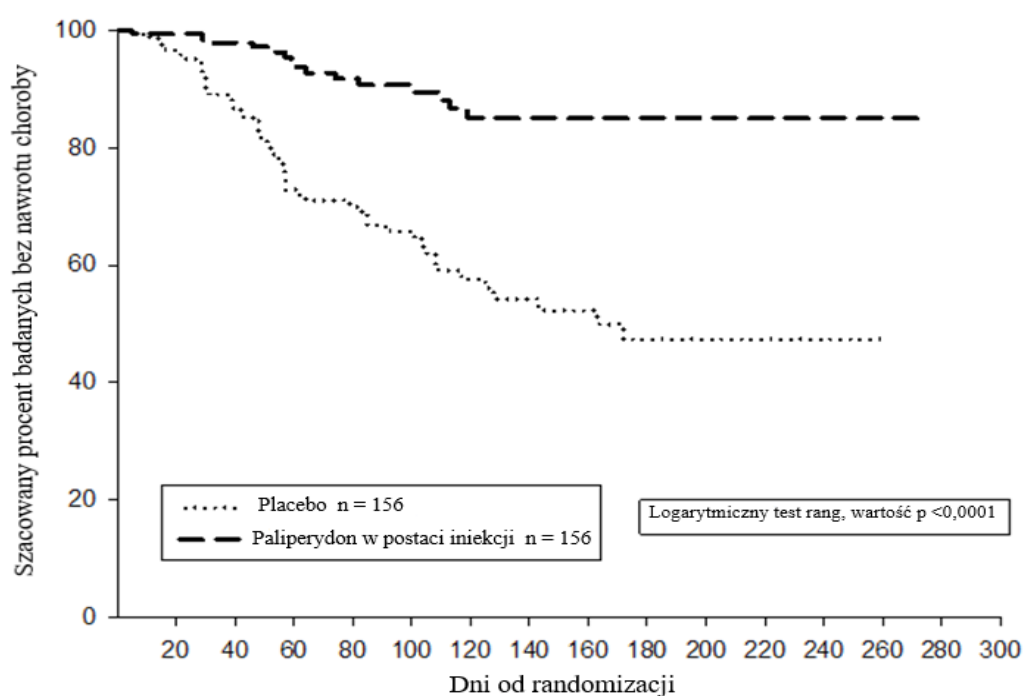
| Całkowita punktacja w skali objawów pozytywnych i negatywnych w schizofrenii (PANSS) — zmiana z punktu wyjścia do punktu końcowego — ekstrapolacja ostatniej obserwacji (ang. <i>Last Observation Carried Forward</i> , LOCF) dla badań R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 i R092670-PSY-3007: Zestaw analiz skuteczności podstawowej |              |               |               |               |               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Placebo      | 25 mg         | 50 mg         | 100 mg        | 150 mg        |
| <b>R092670-PSY-3007*</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | n = 160      | n = 155       |               | n = 161       | n = 160       |
| Średnia wyjściowa (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 86,8 (10,31) | 86,9 (11,99)  |               | 86,2 (10,77)  | 88,4 (11,70)  |
| Średnia zmiana (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | -2,9 (19,26) | -8,0 (19,90)  | --            | -11,6 (17,63) | -13,2 (18,48) |
| Wartość p (vs. placebo)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | --           | 0,034         |               | < 0,001       | < 0,001       |
| <b>R092670-PSY-3003</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | n = 132      |               | n = 93        | n = 94        | n = 30        |
| Średnia wyjściowa (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 92,4 (12,55) |               | 89,9 (10,78)  | 90,1 (11,66)  | 92,2 (11,72)  |
| Średnia zmiana (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | -4,1 (21,01) | --            | -7,9 (18,71)  | -11,0 (19,06) | -5,5 (19,78)  |
| Wartość p (vs. placebo)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | --           |               | 0,193         | 0,019         | --            |
| <b>R092670-PSY-3004</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | n = 125      | n = 129       | n = 128       | n = 131       |               |
| Średnia wyjściowa (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 90,7 (12,22) | 90,7 (12,25)  | 91,2 (12,02)  | 90,8 (11,70)  |               |
| Średnia zmiana (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | -7,0 (20,07) | -13,6 (21,45) | -13,2 (20,14) | -16,1 (20,36) | --            |
| Wartość p (vs. placebo)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | --           | 0,015         | 0,017         | <0,001        |               |
| <b>R092670-SCH-201</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | n = 66       |               | n = 63        | n = 68        |               |
| Średnia wyjściowa (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 87,8 (13,90) |               | 88,0 (12,39)  | 85,2 (11,09)  |               |
| Średnia zmiana (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 6,2 (18,25)  | --            | -5,2 (21,52)  | -7,8 (19,40)  | --            |
| Wartość p (vs. placebo)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | --           |               | 0,001         | <0,0001       |               |

\* W przypadku badania R092670-PSY-3007 dawkę początkową wynoszącą 150 mg podano wszystkim pacjentom przyjmującym paliperydon w 1. dniu, a następnie podawano im później przydzieloną dawkę.

Uwaga: ujemna zmiana punktacji oznacza poprawę.

#### *Utrzymywanie kontroli objawów i opóźnianie nawrotu schizofrenii*

Skuteczność paliperydonu w utrzymywaniu kontroli objawów i opóźnianiu nawrotu schizofrenii ustalono w długoterminowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu przy użyciu zmiennych dawek, przeprowadzonym z udziałem 849 osób dorosłych, niebędących w podeszłym wieku i spełniających kryteria klasyfikacji schizofrenii DSM-IV. Badanie to składało się z otwartego trwającego 33 tygodnie etapu leczenia fazy ostrej i stabilizacji, randomizowanego podwójnie zaślepionego kontrolowanego placebo etapu obserwacji pod kątem nawrotu choroby oraz trwającego 52 tygodnie otwartego okresu dodatkowego. W tym badaniu dawki paliperydonu wynosiły 25, 50, 75 i 100 mg i były podawane co miesiąc; dawka 75 mg była dozwolona wyłącznie w trwającym 52 tygodnie otwartym okresie dodatkowym. Badane osoby początkowo otrzymywały elastycznie dobierane dawki (25-100 mg) paliperydonu w 9-tygodniowym okresie przejściowym, po czym nastąpił trwający 24 tygodnie okres podtrzymujący, w którym wymagano, aby punktacja w skali PANSS wyniosła dla badanych  $\leq 75$ . Dostosowanie dawki było dozwolone jedynie w ciągu pierwszych 12 tygodni okresu podtrzymującego. Łącznie 410 stabilnych pacjentów przydzielono losowo do grupy przyjmującej paliperydon [mediana czasu trwania wynosiła 171 dni (zakres: od 1 do 407 dni)] lub grupy przyjmującej placebo [mediana czasu trwania wynosiła 105 dni (zakres: od 8 do 441 dni)] aż do nawrotu objawów schizofrenii w trakcie podwójnie zaślepionego etapu badania o różnym czasie trwania. Badanie przerwano wcześniej ze względu na skuteczność, gdyż zaobserwowano znacznie dłuższy czas do nawrotu choroby ( $p < 0,0001$ , Rysunek 1) u pacjentów przyjmujących paliperydon w porównaniu do placebo (współczynnik ryzyka = 4,32; 95% przedział ufności (CI): 2,4-7,7).



**Rysunek 1:** Wykres Kaplan-Meier'a przedstawiający czas do nawrotu — analiza pośrednia (zestaw analiz pośrednich według zamiaru leczenia ITT)

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań paliperydonu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze schizofrenią (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie i dystrybucja

Palmitynian paliperydonu jest estrem palmitynowym, prolekiem paliperydonu. Z powodu bardzo małej rozpuszczalności w wodzie, palmitynian paliperydonu po wstrzyknięciu domięśniowo rozpuszcza się powoli, zanim zostanie zhydrolizowany do paliperydonu i wchłonięty do krążenia ustrojowego. Po podaniu domięśniowym pojedynczej dawki stężenie paliperydonu w osoczu stopniowo wzrasta, osiągając wartość maksymalną przy medianie czasu  $T_{max}$  wynoszącej 13 dni. Uwalnianie substancji czynnej rozpoczyna się już w 1. dniu i trwa przez co najmniej 4 miesiące.

Po wstrzyknięciu domięśniowo pojedynczych dawek (25-150 mg) do mięśnia naramiennego zaobserwowano stężenie  $C_{max}$  większe o ok. 28% w porównaniu do wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego. Dwa początkowe wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego dawki 150 mg w 1. dniu i dawki 100 mg w 8. dniu ułatwiają szybkie uzyskanie stężeń terapeutycznych. Profil uwalniania i schemat dawkowania paliperydonu umożliwia utrzymanie tych stężeń. Całkowita ekspozycja na paliperydon po podaniu paliperydonu była proporcjonalna do dawki w zakresie 25-150 mg i mniejsza niż proporcjonalna do dawki pod względem  $C_{max}$  dla dawek przekraczających 50 mg. Średnia proporcja stężenia maksymalnego do stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym w przypadku dawki 100 mg paliperydonu wyniosła 1,8 po podaniu do mięśnia pośladkowego i 2,2 po podaniu do mięśnia naramiennego. Mediana pozornego okresu półtrwania paliperydonu po podaniu paliperydonu w dawce z zakresu 25-150 mg wynosiła od 25 do 49 dni.

Całkowita dostępność biologiczna palmitynianu paliperydonu po podaniu paliperydonu wynosi 100%.

Po podaniu palmitynianu paliperydonu enancjomery (+) i (-) paliperydonu przechodzą przemianę wzajemną, osiągając stosunek (+) do (-) wartości AUC wynoszący około 1,6-1,8.

Wiązanie mieszaniny racemicznej paliperydonu przez białka osocza wynosi 74%.

### Metabolizm i eliminacja

Tydzień po podaniu doustnym pojedynczej dawki 1 mg natychmiast uwalnianego  $^{14}C$ -paliperydonu 59% dawki było wydalone w postaci niezmienionej z moczem, co oznacza, że paliperydon nie jest w znacznym stopniu metabolizowany przez wątrobę. Około 80% podanej dawki znakowanej radioaktywnie wykryto w moczu, a 11% w kale. Zidentyfikowano *in vivo* cztery szlaki metaboliczne, z których żaden nie odpowiadał za metabolizm więcej niż 6,5% dawki: dealkilację, hydroksylację, odwodornienie i odłączenie benzizoksazolu. Chociaż wyniki badań *in vitro* sugerowały, że w metabolizmie paliperydonu mogą uczestniczyć izoenzymy CYP2D6 i CYP3A4, w badaniach *in vivo* nie uzyskano dowodów na to, że odgrywają one istotną rolę w metabolizmie paliperydonu. Analizy farmakokinetyki przeprowadzone w populacji wskazują na brak dostrzegalnej różnicy klirensu paliperydonu po podaniu doustnym tego leku między osobami metabolizującymi substraty CYP2D6 w stopniu znacznym i niewielkim. Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wykazały, że paliperydon nie hamuje w znaczącym stopniu metabolizmu produktów leczniczych metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450, w tym CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5.

Badania *in vitro* wykazały, że paliperydon jest substratem P-gp i w dużych stężeniach hamuje w nieznacznym stopniu P-gp. Znaczenie kliniczne tego faktu nie jest znane; brak danych *in vivo*.

### Porównanie wstrzyknięć długodziałającego palmitynianu paliperydonu do doustnego paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu

Paliperydon w postaci iniekcji opracowano w taki sposób, że paliperydon jest dostarczany przez miesiąc, podczas gdy paliperydon doustny o przedłużonym uwalnianiu jest podawany codziennie. Początkowy schemat dawkowania paliperydonu (150 mg/100 mg do mięśnia naramiennego w 1. dniu/8. dniu) ma na celu szybkie osiągnięcie stanu stacjonarnego stężenia paliperydonu podczas rozpoczynania terapii bez dodatkowego przyjmowania leku doustnie.

Ogólnie, całkowite stężenia początkowe paliperydonu znajdują się w zakresie ekspozycji obserwowanym po podaniu doustnym dawki 6-12 mg paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu. Zastosowanie schematu początkowego dawkowania paliperydonu umożliwiło pacjentom zachowanie zakresu ekspozycji odpowiadającego doustnej dawce 6-12 mg paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu, nawet w dniach przed podaniem dawki (8. dzień i 36. dzień). Z powodu różnic między średnimi profilami farmakokinetycznymi tych dwóch produktów leczniczych, należy zachować ostrożność podczas bezpośredniego porównywania ich właściwości farmakokinetycznych.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Paliperydon nie jest w znacznym stopniu metabolizowany przez wątrobę. Chociaż nie zbadano skutków stosowania paliperydonu w postaci iniekcji u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

W badaniu pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh), którym podawano doustnie paliperydon, stężenia wolnego paliperydonu w osoczu były podobne do stężeń u osób z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących podawania paliperydonu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### Zaburzenia czynności nerek

Zbadano skutki podawania doustnego pojedynczej dawki paliperydonu wynoszącej 3 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu pacjentom z różną czynnością nerek. Eliminacja paliperydonu zmniejszała się wraz ze zmniejszaniem szacunkowego klirensu kreatyniny. Całkowity klirens paliperydonu był zmniejszony średnio o 32% u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ( $CrCl = 50$  do  $<80$  ml/min), o 64% w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek ( $CrCl = 30$  do  $<50$  ml/min) i 71% w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek ( $CrCl = 10$  do  $<30$  ml/min), co odpowiada odpowiednio 1,5; 2,6 i 4,8-krotnemu średniemu wzrostowi ekspozycji ( $AUC_{inf}$ ) w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. Na podstawie ograniczonej liczby obserwacji pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek, u których stosowano paliperydon w postaci iniekcji, oraz symulacji farmakokinetycznych, zaleca się zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza farmakokinetyki w populacji nie wykazała różnic farmakokinetyki związanych z wiekiem.

#### Wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI)/masa ciała

Badania farmakokinetyki palmitynianu paliperydonu wykazały nieznacznie niższe stężenia paliperydonu w osoczu (10-20%) u pacjentów z nadwagą lub otyłych w porównaniu do pacjentów o prawidłowej masie ciała (patrz punkt 4.2).

#### Rasa

Analiza farmakokinetyki w populacji danych z badań dotyczących doustnego przyjmowania paliperydonu nie ujawniła zależnej od rasy różnicy w farmakokinetyce paliperydonu po podaniu paliperydonu w postaci iniekcji.

#### Płeć

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic pomiędzy mężczyznami i kobietami.

#### Palenie tytoniu

Na podstawie wyników badań *in vitro* przeprowadzonych z wykorzystaniem ludzkich enzymów wątrobowych stwierdzono, że paliperydon nie jest substratem dla izoenzymu CYP1A2; palenie tytoniu nie powinno mieć zatem wpływu na farmakokinetykę paliperydonu. Nie badano wpływu palenia tytoniu na farmakokinetykę paliperydonu w postaci iniekcji. Analiza farmakokinetyki w populacji na podstawie danych z badań dotyczących doustnego przyjmowania paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu ujawniła nieznacznie mniejszą ekspozycję na paliperydon u osób palących w porównaniu do osób niepalących. Jednak jest mało prawdopodobne, aby ta różnica miała znaczenie kliniczne.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu domięśniowym palmitynianu paliperydonu (postać podawana co miesiąc) oraz doustnym podaniu paliperydonu u szczurów i psów wykazały skutki głównie farmakologiczne, takie jak sedacja i efekty związane z działaniem prolaktyny na gruczoły sutkowe i narządy płciowe. U zwierząt, którym podawano palmitynian paliperydonu, zaobserwowano reakcję zapalną w miejscu wstrzyknięcia domięśniowego. Sporadycznie tworzył się ropień.

W badaniach reprodukcji u szczurów z zastosowaniem rysperydonu podawanego doustnie, który u szczurów i ludzi jest w znacznym stopniu przekształcany do paliperydonu, obserwowano niepożądane działania na masę urodzeniową i przeżywalność potomstwa. Po domięśniowym podaniu palmitynianu paliperydonu ciężarnym samicom szczurów w dawkach do 160 mg/kg mc./dobę łącznie, co odpowiada 4,1-krotności poziomu ekspozycji u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce wynoszącej 150 mg, nie zaobserwowano embriotoksyczności ani wad rozwojowych. Po podaniu ciężarnym zwierzętom innych antagonistów dopaminy wystąpił negatywny wpływ na zdolność uczenia się i rozwój motoryczny potomstwa.

Palmitynian paliperydonu oraz paliperydon nie wykazują działania genotoksycznego. W badaniach działania rakotwórczego doustnie podanego rysperydonu u szczurów i myszy obserwowano zwiększenie częstości występowania gruczolaków przysadki mózgowej (myszy), hormonalnie czynnych gruczolaków trzustki (szczury) i gruczolaków gruczołu sutkowego (u obu gatunków). Potencjał rakotwórczy podawanego domięśniowo palmitynianu paliperydonu oceniono u szczurów. Badania wykazały statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania gruczolakoraka gruczołu sutkowego u samic szczurów po dawkach 10, 30 i 60 mg/kg mc./miesiąc. U samców szczurów wykazano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania gruczolaków i nowotworów złośliwych gruczołu sutkowego po dawkach 30 i 60 mg/kg/miesiąc, co odpowiada 1,2- oraz 2,2-krotności poziomu ekspozycji po najwyższej zalecanej u ludzi dawce, wynoszącej 150 mg. Guzy te mogą być związane z przedłużonym antagonizmem receptorów D2 oraz hiperprolaktynemią. Znaczenie tych wyników badań dotyczących guzów u gryzoni w odniesieniu do ryzyka u ludzi jest nieznane.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Polisorbat 20  
Makrogol 4000  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Disodu fosforan  
Sodu diwodorofosforan jednowodny  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie zamrażać.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułka-strzykawka (szkło przezroczyste, typ I) z korkiem, blokadą i nasadką typu „tip-cap” (guma bromobutyłowa) z igłą 22G 1½ cala (38,1 mm x 0,72 mm) z zabezpieczeniem i igłą 23G 1 cal (25,4 mm x 0,64 mm) z zabezpieczeniem.

Wielkości opakowań:

Tekturowe pudełko zawiera 1 ampułko-strzykawkę i 2 igły.

Opakowanie do rozpoczęcia leczenia:

Każde opakowanie do rozpoczęcia opakowania zawiera 1 opakowanie Poltraxin 150 mg i 1 opakowanie Poltraxin 100 mg.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

|                                           |                     |
|-------------------------------------------|---------------------|
| 25 mg:                                    | Pozwolenie nr 29202 |
| 50 mg:                                    | Pozwolenie nr 29203 |
| 75 mg:                                    | Pozwolenie nr 29204 |
| 100 mg:                                   | Pozwolenie nr 29205 |
| 150 mg:                                   | Pozwolenie nr 29206 |
| <i>Opakowanie do rozpoczęcia leczenia</i> |                     |
| 100 mg/150 mg:                            | Pozwolenie nr 29207 |

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**