

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

#### Opakowanie rozpoczynające leczenie:

Psylix, 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce  
Psylix, 100 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 paliperydonu palmitynian w ilości odpowiadającej 25 mg paliperydonu.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Opakowanie rozpoczynające leczenie

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

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

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

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

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

25 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce  
Każda ampułko-strzykawka zawiera 3 mg polisorbatu 20.

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

Każda ampułko-strzykawka zawiera 6 mg polisorbatu 20.

75 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce  
Każda ampułko-strzykawka zawiera 9 mg polisorbatu 20.

100 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce  
Każda ampułko-strzykawka zawiera 12 mg polisorbatu 20.

150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce  
Każda ampułko-strzykawka zawiera 18 mg polisorbatu 20.

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 białawego. Odczyn pH zawiesiny jest obojętny (około 7,0).

Zawiesina do wstrzykiwań.

Podanie domięśniowe (im.).

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

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

Produkt leczniczy Psylipax jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem.

U wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperydon lub rysperydon, można stosować produkt leczniczy Psylipax bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychiatryczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest leczenie w postaci długodziałających wstrzyknięć.

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

##### Dawkowanie

Zaleca się rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Psylipax od dawki 150 mg w 1. dniu leczenia i 100 mg tydzień później (8. dzień). W obu przypadkach produkt leczniczy należy podawać do mięśnia naramiennego, aby szybko uzyskać stężenie terapeutyczne (patrz punkt 5.2). Trzecią dawkę należy podać miesiąc po podaniu drugiej dawki początkowej. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 75 mg, podawane co miesiąc; u niektórych pacjentów korzystne może być stosowanie mniejszej lub większej dawki w zalecanym zakresie od 25 do 150 mg, zależnie od indywidualnej tolerancji produktu leczniczego i (lub) skuteczności. Pacjenci z nadwagą lub otyli mogą wymagać dawek z górnego zakresu (patrz punkt 5.2). Po podaniu drugiej dawki początkowej, comiesięczne dawki podtrzymujące można wstrzykiwać do mięśnia naramiennego lub pośladkowego.

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

*Zamiana z doustnego paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu lub doustnego rysperydonu na produkt leczniczy Psylipax*

Stosowanie produktu leczniczego Psyliapax należy rozpocząć jak opisano powyżej, na początku punktu 4.2. U pacjentów uprzednio ustabilizowanych przy użyciu różnych dawek paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, można uzyskać podobną ekspozycję na paliperydon w stanie stacjonarnym stosując leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Psyliapax, podawanym co miesiąc w postaci wstrzyknięć. Dawki podtrzymujące produktu leczniczego Psyliapax konieczne do uzyskania podobnych ekspozycji w stanie stacjonarnym przedstawiono poniżej:

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

W momencie rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Psyliapax można przerwać podawanie stosowanego wcześniej doustnego paliperydonu lub doustnego rysperydonu. U niektórych pacjentów korzystne może być stopniowe wycofywanie wcześniej stosowanego produktu leczniczego. Niektórzy pacjenci przestawieni z większych doustnych dawek paliperydonu (np. 9-12 mg na dobę) na produkt leczniczy Psyliapax 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 Psyliapax*  
Przestawiając pacjenta z leczenia rysperydonem w postaci wstrzyknięć o przedłużonym działaniu na leczenie produktem leczniczym Psyliapax, należy zastąpić nim następne zaplanowane wstrzyknięcie. Następnie, należy kontynuować stosowanie produktu leczniczego Psyliapax 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 wstrzyknięć o przedłużonym działaniu, mogą osiągnąć podobną ekspozycję na paliperydon w stanie stacjonarnym podczas leczenia podtrzymującego comiesięcznymi dawkami produktu leczniczego Psyliapax, przedstawionymi poniżej:

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

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

#### Pominięte dawki

*Unikanie pomijania dawek*

Zaleca się podanie drugiej dawki początkowej produktu leczniczego Psylipax 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 początkowego, zaleca się podawać w odstępach comiesięcznych. Aby uniknąć pominięcia comiesięcznej dawki, pacjentom można podać wstrzyknięcie do 7 dni przed lub po upływie miesiącznego terminu.

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

*Pominięcie drugiej dawki początkowej (< 4 tygodni 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 Psylipax, 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 Psylipax 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 Psylipax upłynęło ponad 7 tygodni, należy rozpocząć dawkowanie zgodnie z zamieszczonym powyżej opisem zalecanego rozpoczęcia dawkowania produktu leczniczego Psylipax.

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

Po rozpoczęciu leczenia, zaleca się comiesięczny cykl stosowania produktu leczniczego Psylipax. 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 Psylipax upłynęło więcej niż 6 tygodni, zalecenia są następujące:

*U pacjentów stabilnych na dawce od 25 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 na 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 Psylipax upłynęło ponad 6 miesięcy, należy rozpocząć dawkowanie zgodnie z zamieszczonym powyżej opisem zalecanego rozpoczęcia dawkowania produktu leczniczego Psylipax.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

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

Ogólnie, zalecane dawkowanie produktu leczniczego Psylipax 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 upośledzona, 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 paliperydonu 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 Psylipax 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 do 100 mg, w zależności od tolerancji pacjenta na lek i (lub) skuteczności.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Psylipax 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 przeprowadzono badań dotyczących stosowania paliperydonu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego zaleca się ostrożność w przypadku leczenia tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

##### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności paliperydonu u dzieci i młodzieży w wieku  $< 18$  lat. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Psylipax 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 początkowej, 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 Psyliapax 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 Psyliapax 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 Psyliapax 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 ostrego pobudzenia lub ciężkim stanie psychiatrycznym

Produktu leczniczego Psyliapax nie należy stosować do leczenia ostrego pobudzenia ani ciężkich stanów psychiatrycznych, gdy wymagane jest natychmiastowe złagodzenie objawów.

#### Odstęp QT

Należy zachować ostrożność, gdy paliperydon przepisywany 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

Działanie produktów leczniczych o właściwościach antagonistycznych w stosunku do receptorów dopaminy związane jest z występowaniem 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

przeciwpyschotycznych, 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 odstawianie leczenia stymulantem (patrz punkt 4.5).

#### Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

Podczas stosowania paliperydonu zgłaszano występowanie leukopenii, neutropenii i agranulocytozy. Agranulocytozę po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$  pacjentów). Pacjentów z istotną klinicznie leukopenią lub polekową leukopenią i (lub) neutropenią w wywiadzie należy obserwować przez pierwsze kilka miesięcy leczenia. Należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego Psyliapax po wystąpieniu pierwszego objawu istotnego klinicznie zmniejszenia liczby leukocytów, wobec braku innych czynników przyczynowych. Pacjentów z istotną klinicznie neutropenią należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich gorączka lub inne objawy przedmiotowe lub podmiotowe zakażenia, 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 Psyliapax i kontrolować liczbę leukocytów do momentu powrotu wyniku do normy.

#### Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu leczniczego 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 Psyliapax, 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 występowanie 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 Psyliapax, 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 stwierdzano 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 pacjentów z wywiadem medycznym w tym kierunku. Paliperydon należy stosować ostrożnie u pacjentów z wcześniej występującym nowotworem, który może być zależny od prolaktyny.

### Niedociśnienie ortostatyczne

Ze względu na działanie blokujące receptory alfa-adrenergiczne, paliperydon może wywoływać u niektórych pacjentów niedociśnienie ortostatyczne. Na podstawie zebranych danych, pochodzących z trzech 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% osób uczestniczących w badaniu przyjmujących doustnie paliperydon i 0,8% badanych przyjmujących placebo. Produkt leczniczy Psylipax 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 Psylipax 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 Psylipax 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 klasyfikacji Childa-Pugha). Zaleca się ostrożność podczas stosowania paliperydonu u tych 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 Psylipax.

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 Psylipax 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 zwiększone 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 o działaniu blokującym receptory alfa-adrenergiczne (w tym rysperydon). Podczas obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego 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 podstawowej temperatury ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w przypadku przypisywania produktu leczniczego Psylipax 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 produkty lecznicze o działaniu przeciwocholinergicznym lub odwodnionych.

### Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *Venous Thromboembolism*, VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem leczniczym Psylipax należy rozpoznać wszystkie potencjalne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze.

### Działanie przeciwwymiotne

W badaniach przedklinicznych z użyciem paliperydonu obserwowano działanie przeciwwymiotne. W przypadku stosowania produktu leczniczego 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 Psylipax do naczynia krwionośnego.

### Śródoperacyjny zespół wiotkiej tętnicy

U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu antagonistycznym na receptory alfa 1a- adrenergiczne, takie jak paliperydon, stwierdzano podczas operacji usunięcia zaćmy śródoperacyjny zespół wiotkiej tętnicy (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 (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera 12 mg polisorbatu 20 w każdym mililitrze, co odpowiada 12 mg/mL. Polisorbaty 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 Psylipax wraz z innymi produktami leczniczymi wydłużającymi odstępn QT, np. lekami przeciwartmicznymi klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) oraz lekami przeciwartmicznymi klasy III (np. amiodaron, sotalol), niektórymi lekami przeciwhistaminowymi, niektórymi innymi lekami przeciwpsychotycznymi, a także niektórymi lekami przeciwmalarycznymi (np. meflochina). Powyższa lista ma charakter informacyjny i nie jest listą wyczerpującą.

#### Możliwość wpływu produktu leczniczego Psylipax na inne produkty lecznicze

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 Psylipax 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 produktów leczniczych wydaje się konieczne, szczególnie w schyłkowej fazie choroby Parkinsona, należy zastosować najmniejsze skuteczne dawki obu produktów leczniczych.

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

Zaleca się ostrożność, jeśli paliperydon podawany jest z innymi produktami leczniczymi, które obniżają próg drgawkowy (tj.: fenotiazyny lub butyrofenony, produkty lecznicze trójpierścieniowe lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), tramadol, meflochina itp.).

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 paliperydonu i litu, jednak jest ona mało prawdopodobna.

#### Możliwość wpływu innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Psylipax

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 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 wydalonej z moczem w postaci niezmiennionej 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 Psylipax należy ponownie ocenić i, w razie potrzeby, zwiększyć.

I odwrotnie, w przypadku przerwania stosowania karbamazepiny, dawkę produktu leczniczego Psylipax należy ponownie ocenić i, w razie potrzeby, zmniejszyć.

Jednoczesne doustne podawanie pojedynczej dawki paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu o mocy 12 mg wraz z diwalproinianem sodu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (dwie tabletki 500 mg raz na dobę), 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 Psylipax podawanego domięśniowo. Nie zbadano tej interakcji w przypadku stosowania paliperydonu.

#### Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Psylipax 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 Psylipax. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania paliperydonu jednocześnie z innymi lekami przeciwpsychotycznymi są ograniczone.

#### Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Psylipax z produktami leczniczymi psychostymulującymi

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych 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 paliperydonu palmitynian 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 Psylipax nie należy stosować w czasie ciąży, jeśli nie jest to bezspornie 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 Psylipax 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 ani nie obsługiwali maszyn, aż do ustalenia indywidualnej podatności na działanie produktu leczniczego Psylipax.

### **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 brzucha, 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 paliperydonu palmitynianu. Przyjęto następujące określenia odnoszące się do częstości występowania działań niepożądanych: *bardzo często* ( $\geq 1/10$ ); *często* ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); *niezbyt często* ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); *rzadko* ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ); *bardzo rzadko* ( $< 1/10\,000$ ) oraz *częstość nieznana* (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

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

|                                                                       |  |                                                                            |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                      |                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                                                       |  |                                                                            | oko                                                                                                                                                                                   | ruchy gałek ocznych, światłowstręt, zwiększone łzawienie, przekrwienie oczu                                          |                                                       |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     |  |                                                                            | zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szumy 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, niemiaryowość zatokowa                                                                       |                                                       |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          |  | nadciśnienie                                                               | niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne                                                                                                                                          | zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich, napady zacierwienia                                                     | 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 sennego, zastój krwi w płucach, przekrwienie dróg oddechowych, sapanie, świszczący oddech            | hiperwentylacja, zachłystowe zapalenie płuc, dysfonia |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |  | ból brzucha, 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 gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych                                                                                         |                                                                                                                      | żółtaczka                                             |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |  |                                                                            | pokrzywka, świąd, wysypka, łysienie, wyprysk, sucha                                                                                                                                   | wysypka polekowa, hiperkeratoza, łojotokowe                                                                          | zespół Stevensa Johnsona/toksyczna nekroliza          |

|                                                                       |  |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       |  |                                                                        | skóra, rumień,<br>trądzik                                                                                                                                                                                                    | zapalenie skóry,<br>łupież                                                                                                                                                                                                                        | naskórka,<br>obrzęk<br>naczynio-<br>ruchowy,<br>odbarwienie<br>skóry                                                 |
| <b>Zaburzenia<br/>mięśniowo-<br/>szkieletowe<br/>i tkanki łącznej</b> |  | ból mięśniowo-<br>szkieletowy, ból<br>pleców, ból stawów               | zwiększone<br>stężenie kinazy<br>fosfokreatynowej<br>we krwi, skurcze<br>mięśni, sztywność<br>stawów, osłabienie<br>mięśni                                                                                                   | rabdomioliza,<br>obrzęk stawów                                                                                                                                                                                                                    | nieprawidłowa<br>postawa ciała                                                                                       |
| <b>Zaburzenia<br/>nerek i dróg<br/>moczowych</b>                      |  |                                                                        | nietrzymanie<br>moczu,<br>częstomocz,<br>dysuria                                                                                                                                                                             | zastój moczu                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                      |
| <b>Ciąża, połóg<br/>i okres<br/>okołoporodowy</b>                     |  |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                   | noworodkowy<br>zespół<br>odstawienny<br>(patrz punkt 4.6)                                                            |
| <b>Zaburzenia<br/>układu<br/>rozdrocznego<br/>i piersi</b>            |  | brak miesiączki                                                        | zaburzenia erekcji,<br>zaburzenia<br>ejakulacji,<br>zaburzenia<br>miesiączkowania <sup>c</sup><br>ginekomastia, mlek<br>otok, zaburzenia<br>seksualne, ból<br>piersi                                                         | priapizm,<br>dyskomfort piersi,<br>obrzeczenie piersi,<br>powiększenie<br>piersi, wydzielina z<br>pochwy                                                                                                                                          |                                                                                                                      |
| <b>Zaburzenia<br/>ogólne i stany w<br/>miejscu podania</b>            |  | gorączka, astenia,<br>zmęczenie, reakcja<br>w miejscu<br>wstrzyknięcia | obrzęk twarzy,<br>obrzęk <sup>c</sup> ,<br>zwiększenie<br>temperatury ciała,<br>nieprawidłowy<br>sposób chodzenia,<br>ból w klatce<br>piersiowej,<br>dyskomfort w<br>klatce piersiowej,<br>złe samopoczucie,<br>stwardnienie | hipotermia,<br>dreszcze,<br>pragnienie, zespół<br>odstawienia leku,<br>ropień w miejscu<br>wstrzyknięcia,<br>zapalenie tkanki<br>łącznej w miejscu<br>wstrzyknięcia,<br>torbiel w miejscu<br>wstrzyknięcia,<br>krwihak w miejscu<br>wstrzyknięcia | zmniejszenie<br>temperatury<br>ciała, martwica<br>w miejscu<br>wstrzyknięcia,<br>wrzód w<br>miejscu<br>wstrzyknięcia |
| <b>Urazy, zatrucia<br/>i powikłania po<br/>zabiegach</b>              |  |                                                                        | upadek                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                      |

<sup>a</sup> Częstość występowania tych działań niepożądanych została zakwalifikowana jako „częstość nieznaną”, gdyż nie stwierdzano ich w badaniach klinicznych paliperydonu palmitynianu. Pochodziły one albo ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i nie można określić częstości ich występowania, 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 paliperydonu palmitynianem.

- <sup>e</sup> **Bezsennaść obejmuje:** trudności z zasypianiem, bezsennaść śródnocną; **Napady drgawkowe** obejmują: uogólniony napad toniczno-kloniczny; **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 leczniczego 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 paliperydonu w postaci wstrzykiwań, w ocenie bólu w miejscu wstrzyknięcia przez pacjentów z użyciem skali wzrokowo-analogowej wykazano tendencję do zmniejszania częstości występowania i natężenia bólu 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, hiperkinezya, zespół niespokojnych nóg), dyskineza (dyskineza, drganie mięśni, choreoatetoza, atetoza i mioklonia), dystonia (w tym dystonia, wzmożone napięcie mięśni, kręcz szyi, mimowolne skurcze mięśni, przykurcze mięśni, kurcz powiek, rotacja gałek ocznych, porażenie języka, skurcz mięśni twarzy, skurcz mięśni krtani, miotonia, opistotonus, skurcz części ustnej gardła, pleurotonus, skurcz języka i szczękocisk) 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% w przypadku pacjentów z grupy 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% pacjentów przyjmujących paliperydon w postaci iniekcji

spełniło to kryterium (zwiększenie masy ciała  $\geq 7\%$  od fazy podwójnie ślepej badania aż do punktu końcowego badania); średnia (SD) zmiana masy ciała od punktu początkowego fazy otwartej wyniosła +0,7 (4,79) kg.

#### Hiperprolaktynemia

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

#### 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 40 21 301, fax: +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 specyficznego antidotum dla paliperydonu. Należy zastosować doraźne leczenie podtrzymujące. 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 rytmu serca. W razie niedociśnienia i zapaści krążeniowej należy podjąć odpowiednie środki zaradcze, takie jak dożylna podawanie płynu i (lub)

środków sympatykomimetycznych. W przypadku ciężkich objawów pozapiramidowych należy podać środki przeciwocholinergiczne. Należy kontynuować dokładny nadzór i obserwację, aż do powrotu do zdrowia pacjenta.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

#### Mechanizm działania

Paliperydon jest selektywnym środkiem 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. Choć 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 ostrej fazy schizofrenii*

Skuteczność paliperydonu w leczeniu ostrej fazy schizofrenii oceniono w czterech podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych placebo krótkoterminowych badaniach (jedno trwające 9 tygodni i trzy trwające 13 tygodni), w których podawano stałe dawki dorosłym, hospitalizowanym pacjentom w ostrej fazie, spełniającym 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 ostrej fazy schizofrenii paliperydonem nie było potrzebne doustne podawanie dodatkowych leków przeciwpsychotycznych. Pierwszorzędowym punktem końcowym było zmniejszenie całkowitej punktacji w 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 zakłócających porządek i agresywnych.

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 w zakresie punktacji w skali PSP. Nie dotyczyło to dawki 25 mg/4 tygodnie. Wyniki te potwierdzają skuteczność produktu leczniczego w ciągu całego okresu leczenia i poprawę punktacji w skali PANSS. Zaobserwowano je już w 4. dniu, natomiast do 8. dnia nastąpiło wyraźne zróżnicowanie wyników w grupach przyjmujących paliperydon w dawkach 25 mg i 150 mg w porównaniu do grupy placebo.

Inne badania dostarczyły statystycznie istotnych wyników 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 w zakresie punktów pierwszorzędowych |                                               |                                                   |                                                   |                                                     |                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Placebo                                       | 25 mg                                             | 50 mg                                             | 100 mg                                              | 150 mg                                              |
| <b>R092670-PSY-3007*</b><br>Średnia wyjściowa<br>Średnia zmiana (SD)<br>Wartość p (vs. placebo)                                                                                                                                                                                                                                                                                 | n = 160<br>86,8 (10,31)<br>-2,9 (19,26)<br>-- | n = 155<br>86,9 (11,99)<br>-8,0 (19,90)<br>0,034  | --                                                | n = 161<br>86,2 (10,77)<br>-11,6 (17,63)<br>< 0,001 | n = 160<br>88,4 (11,70)<br>-13,2 (18,48)<br>< 0,001 |
| <b>R092670-PSY-3003</b><br>Średnia wyjściowa<br>Średnia zmiana (SD)<br>Wartość p (vs. placebo)                                                                                                                                                                                                                                                                                  | n = 132<br>92,4 (12,55)<br>-4,1 (21,01)<br>-- | --                                                | n = 93<br>89,9 (10,78)<br>-7,9 (18,71)<br>0,193   | n = 94<br>90,1 (11,66)<br>-11,0 (19,06)<br>0,019    | n = 30<br>92,2 (11,72)<br>-5,5 (19,78)<br>--        |
| <b>R092670-PSY-3004</b><br>Średnia wyjściowa (SD)<br>Średnia zmiana (SD)<br>Wartość p (vs. placebo)                                                                                                                                                                                                                                                                             | n = 125<br>90,7 (12,22)<br>-7,0 (20,07)<br>-- | n = 129<br>90,7 (12,25)<br>-13,6 (21,45)<br>0,015 | n = 128<br>91,2 (12,02)<br>-13,2 (20,14)<br>0,017 | n = 131<br>90,8 (11,70)<br>-16,1 (20,36)<br>< 0,001 | --                                                  |
| <b>R092670-SCH-201</b><br>Średnia wyjściowa<br>Średnia zmiana (SD)<br>Wartość p (vs. placebo)                                                                                                                                                                                                                                                                                   | n = 66<br>87,8 (13,90)<br>6,2 (18,25)<br>--   | --                                                | n = 63<br>88,0 (12,39)<br>-5,2 (21,52)<br>0,001   | n = 68<br>85,2 (11,09)<br>-7,8 (19,40)<br>< 0,0001  | --                                                  |

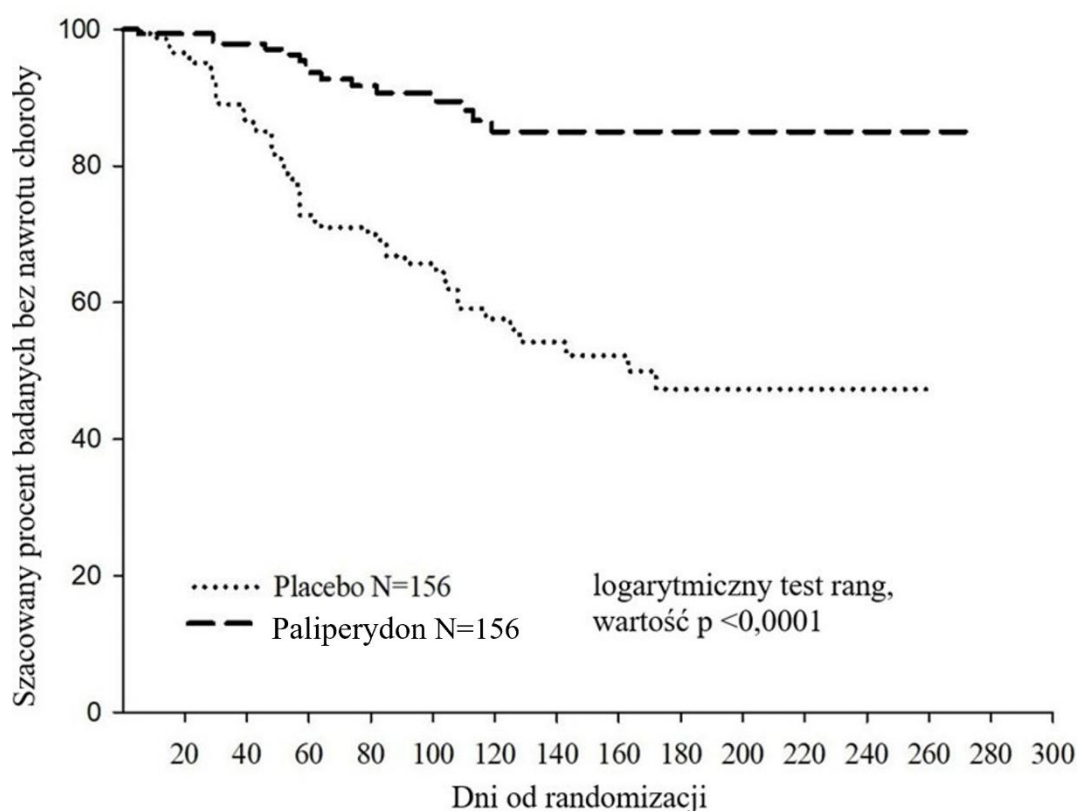
\* W przypadku badania R092670-PSY-3007 dawkę początkową wynoszącą 150 mg podano wszystkim pacjentom przyjmującym paliperydon w 1. dniu, a następnie podawano im później przydzieloną dawkę.

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 ( $p < 0,0001$ , Rys. 1) u pacjentów przyjmujących paliperydon w porównaniu do placebo (współczynnik ryzyka = 4,32; 95% przedział ufności (CI): 2,4-7,7).



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

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego paliperydon 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 słabej rozpuszczalności w wodzie, paliperydonu palmitynian po wstrzyknięciu domięśniowym rozpuszcza się powoli, zanim zostanie zhydrolizowany do paliperydonu i wchłonięty do krążenia ustrojowego. Po podaniu domięśniowym pojedynczej dawki, stężenie paliperydonu w osoczu stopniowo zwiększa się, 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 stałego stężenia terapeutycznego. 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 paliperydonu palmitynianu po podaniu paliperydonu wynosi 100%.

Po podaniu paliperydonu palmitynianu, 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  $^{14}C$ -paliperydonu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, 59% dawki było wydalane 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 paliperydonu palmitynianu do doustnego paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu

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

Ogólnie, całkowite stężenia początkowe paliperydonu w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu znajdują się w zakresie ekspozycji obserwowanym po podaniu doustnym dawki 6-12 mg paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu. Zastosowanie schematu początkowego dawkowania paliperydonu w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu 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 zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu 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 skali 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 o średnio 32% u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ( $\text{CrCl} = 50$  do  $< 80$  mL/min), o 64% w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek ( $\text{CrCl} = 30$  do  $< 50$  mL/min) i 71% w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek ( $\text{CrCl} = 10$  do  $< 30$  mL/min), co odpowiada odpowiednio 1,5-, 2,6- i 4,8-krotnemu średniemu zwiększeniu ekspozycji ( $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ) 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 zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu oraz symulacji farmakokinetycznych, zaleca się zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

### Osoby 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 mniejsze 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 populacyjnej danych z badań dotyczących podawania doustnego paliperydonu nie ujawniła zależnej od rasy różnicy w farmakokinetyce paliperydonu po podaniu paliperydonu w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

### 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 zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu. Analiza farmakokinetyki populacyjnej 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 paliperydonu palmitynianu (postać podawana co miesiąc) oraz doustnym 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 paliperydonu palmitynian, 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 paliperydonu palmitynianu 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.

Paliperydonu palmitynian 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 paliperydonu palmitynianu 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 mc./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  
Makrogl 4000  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Disodu fosforan  
Sodu diwodorofosforan jednowodny  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego 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**

Ampułko-strzykawka (z bezbarwnego szkła typu I) z tłokiem, blokadą i nasadką typu „tip-cap” (z gumy bromobutyłowej) oraz jedna igła z zabezpieczeniem w rozmiarze 22G 1½ cala (38,1 mm x 0,72 mm) i jedna igła z zabezpieczeniem w rozmiarze 23G 1 cal, (25,4 mm x 0,64 mm) w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:

Opakowanie zawiera 1 ampułko-strzykawkę i 2 igły.

Opakowanie rozpoczynające leczenie:

Każde opakowanie zawiera 1 opakowanie produktu leczniczego Psylipax, 150 mg oraz 1 opakowanie produktu leczniczego Psylipax, 100 mg.

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

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

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

Exeltis Poland Sp. z o.o.  
ul. Szamocka 8  
01-748 Warszawa

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

Psylipax, 25 mg

Pozwolenie nr:

Psylipax, 50 mg

Pozwolenie nr:

Psylipax, 75 mg

Pozwolenie nr:

Psylipax, 100 mg

Pozwolenie nr:

Psylipax, 150 mg

Pozwolenie nr:

Opakowanie rozpoczynające leczenie (Psylipax, 150 mg +Psylipax, 100 mg): Pozwolenie nr:

### **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**