

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paliperidone Teva 3 mg tabletten met verlengde afgifte
Paliperidone Teva 6 mg tabletten met verlengde afgifte
Paliperidone Teva 9 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

3 mg: Elke tablet met verlengde afgifte bevat 3 mg paliperidone.
6 mg: Elke tablet met verlengde afgifte bevat 6 mg paliperidone.
9 mg: Elke tablet met verlengde afgifte bevat 9 mg paliperidone.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

3 mg: Witte tot grijswitte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met mogelijk oneffen oppervlak en met de opdruk P3 aan één kant van de tablet. Diameter: ongeveer 9 mm.

6 mg: Bruingele, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met mogelijk oneffen oppervlak en met de opdruk P6 aan één kant van de tablet. Diameter: ongeveer 9 mm.

9 mg: Rozige, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met mogelijk oneffen oppervlak en met de opdruk P9 aan één kant van de tablet. Diameter: ongeveer 9 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Paliperidone Teva is geïndiceerd voor de behandeling van schizofrenie bij volwassenen en adolescenten van 15 jaar en ouder.

Paliperidone Teva is geïndiceerd voor de behandeling van schizoaffectieve stoornis bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Schizofrenie (volwassenen)

De aanbevolen dosis van paliperidone voor de behandeling van schizofrenie bij volwassenen is 6 mg eenmaal daags, in te nemen 's ochtends. Initiële dosistitratie is niet nodig. Sommige patiënten kunnen baat hebben bij lagere of hogere dosissen binnen het aanbevolen dosisbereik van 3 mg tot 12 mg eenmaal daags. Dosisaanpassing, indien aangewezen, mag uitsluitend plaatsvinden na klinische herevaluatie. Wanneer dosisverhogingen aangewezen zijn, worden stappen van 3 mg/dag aanbevolen en ze mogen doorgaans alleen plaatsvinden met intervallen van meer 5 dagen.

Schizoaffectieve stoornis (volwassenen)

De aanbevolen dosis van paliperidone voor de behandeling van schizoaffectieve stoornis bij volwassenen is 6 mg eenmaal daags, in te nemen 's morgens. Initiële dosistitratie is niet nodig. Sommige patiënten kunnen baat hebben bij hogere dosissen binnen het aanbevolen dosisbereik van 6 mg tot 12 mg eenmaal daags. Dosisaanpassing, indien aangewezen, mag uitsluitend plaatsvinden na klinische herevaluatie. Wanneer dosisverhogingen aangewezen zijn, worden stappen van 3 mg/dag aanbevolen en ze mogen doorgaans alleen plaatsvinden met intervallen van meer 4 dagen.

Overschakelen op andere antipsychotica

Er zijn geen systematisch verzamelde gegevens om specifiek informatie in te winnen over het overschakelen van patiënten van Paliperidone Teva op andere antipsychotica. Omwille van de verschillende farmacodynamische en farmacokinetische profielen tussen antipsychotica onderling, is toezicht van een arts noodzakelijk wanneer overschakeling op een ander antipsychoticum medisch aangewezen is.

Ouderen

Dosisaanbevelingen voor oudere patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring (CrCl) ≥ 80 mL/min) zijn dezelfde als voor volwassenen met een normale nierfunctie. Omdat oudere patiënten echter een verminderde nierfunctie kunnen hebben, is het mogelijk dat de dosis moet worden aangepast aan hun nierfunctiestatus (zie Nierfunctiestoornis hieronder). Paliperidone moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij oudere patiënten met dementie met risicofactoren voor beroerte (zie rubriek 4.4). De veiligheid en werkzaamheid van paliperidone bij patiënten > 65 jaar met schizoaffectieve stoornis zijn niet onderzocht.

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis. Aangezien paliperidone niet onderzocht werd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, is voorzichtigheid aanbevolen bij deze patiënten.

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≥ 50 tot < 80 mL/min) is de aanbevolen startdosis 3 mg eenmaal daags. De dosis mag verhoogd worden tot 6 mg eenmaal daags op basis van de klinische respons en verdraagbaarheid.

Voor patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≥ 10 tot < 50 mL/min) is de aanbevolen startdosis van paliperidone 3 mg om de andere dag, wat verhoogd mag worden tot 3 mg eenmaal per dag na klinische herevaluatie. Aangezien paliperidone niet onderzocht werd bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 10 mL/min, wordt zijn gebruik niet aanbevolen bij deze patiënten.

Pediatrische patiënten

Schizofrenie: De aanbevolen startdosis van paliperidone voor de behandeling van schizofrenie bij adolescenten van 15 jaar en ouder is 3 mg eenmaal daags, in te nemen 's morgens.

Adolescenten met een lichaamsgewicht < 51 kg: de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van paliperidone is 6 mg.

Adolescenten met een lichaamsgewicht ≥ 51 kg: de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van paliperidone is 12 mg.

Dosisaanpassing, indien aangewezen, mag uitsluitend plaatshebben na klinische herevaluatie rekening

houdend met de individuele behoefte van de patiënt. Wanneer dosisverhogingen aangewezen zijn, worden stappen van 3 mg/dag aanbevolen en ze mogen doorgaans alleen plaatsvinden met intervallen van 5 dagen of meer. De veiligheid en werkzaamheid van paliperidone bij de behandeling van schizofrenie bij adolescenten tussen 12 en 14 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven. Er is geen relevant gebruik van paliperidone bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Schizoaffectieve stoornis: De veiligheid en werkzaamheid van paliperidone bij de behandeling van schizoaffectieve stoornis bij patiënten van 12 tot 17 jaar zijn niet onderzocht of vastgesteld. Er is geen relevant gebruik van paliperidone bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Andere speciale populaties

Er wordt geen dosisaanpassing van paliperidone aanbevolen op basis van geslacht, ras of rookgedrag.

Wijze van toediening

Paliperidone Teva is bestemd voor orale toediening. De tabletten moeten in hun geheel ingeslikt worden met vloeistof en mogen niet gekauwd, gedeeld of geplet worden. De werkzame stof bevindt zich in een niet-absorbeerbaar omhulsel dat ontworpen is om de werkzame stof aan een gecontroleerde snelheid af te geven. Het omhulsel van de tablet wordt, samen met onoplosbare bestanddelen uit het binnenste van de tablet, uit het lichaam verwijderd; de patiënten moeten zich niet ongerust voelen als ze in hun stoelgang occasioneel iets opmerken dat eruitziet als een tablet.

De toediening van Paliperidone Teva moet gestandaardiseerd worden in relatie tot de voedselinname (zie rubriek 5.2). De patiënt moet geïnstrueerd worden om Paliperidone Teva ofwel steeds nuchter in te nemen ofwel steeds bij het ontbijt in te nemen, en niet af te wisselen tussen de inname in nuchtere toestand en de inname met voedsel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor risperidon, of voor een van de in rubriek 6.1. vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met schizoaffectieve stoornis die behandeld worden met paliperidone, moeten nauwgezet opgevolgd worden voor een mogelijke omschakeling van manische naar depressieve symptomen.

QT-interval

Voorzichtigheid is vereist wanneer paliperidone wordt voorgeschreven aan patiënten met bekende cardiovasculaire ziekte of een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging, en bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen waarvan wordt verondersteld dat ze het QT-interval verlengen.

Maligne neurolepticasyndroom

Het maligne neurolepticasyndroom (MNS), gekenmerkt door hyperthermie, spierrigiditeit, autonome instabiliteit, veranderd bewustzijn en verhoogde serumspiegels van creatinefosfokinase, is gemeld bij gebruik van paliperidone. Andere mogelijke klinische tekenen zijn myoglobulinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen. Als een patiënt tekenen of symptomen ontwikkelt die wijzen op MNS, moeten alle antipsychotica, met inbegrip van paliperidone, worden gestaakt.

Tardieve dyskinesie/extrapiramidale symptomen

Geneesmiddelen met dopaminereceptor-antagonistische eigenschappen werden in verband gebracht met de inductie van tardieve dyskinesie die gekenmerkt wordt door ritmische, onwillekeurige bewegingen, voornamelijk van de tong en/of het gezicht. Als tekenen en symptomen van tardieve dyskinesie optreden, moet de stopzetting van alle antipsychotica, met inbegrip van paliperidone, worden overwogen.

Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten die tegelijkertijd psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) en paliperidon krijgen, aangezien er extrapiramidale symptomen zouden kunnen optreden als de dosering van één of van beide geneesmiddelen wordt aangepast. Geleidelijke stopzetting van de behandeling met stimulantia wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Leukopenie, neutropenie en agranulocytose

Bij gebruik van antipsychotica, waaronder paliperidone, zijn gevallen van leukopenie, neutropenie en agranulocytose gemeld. Agranulocytose is zeer zelden gemeld (< 1/10.000 patiënten) tijdens post-marketing surveillance. Patiënten met een voorgeschiedenis van een klinisch significant laag aantal witte bloedcellen (WBC) of geneesmiddel-geïnduceerde leukopenie/neutropenie moeten opgevolgd worden tijdens de eerste paar maanden van de behandeling en stopzetting van paliperidone moet overwogen worden bij het eerste teken van een klinisch significante daling van de WBC in afwezigheid van andere causale factoren. Patiënten met klinisch significante neutropenie moeten nauwgezet worden gecontroleerd op koorts of andere symptomen of tekenen van infectie en direct worden behandeld indien dergelijke symptomen of tekenen zich voordoen. Patiënten met ernstige neutropenie (absoluut aantal neutrofielen < $1 \times 10^9/l$) moeten paliperidone staken en hun aantal WBC laten controleren tot herstel ervan.

Hyperglykemie en diabetes mellitus

Hyperglykemie, diabetes mellitus en verergering van reeds bestaande diabetes zijn gemeld tijdens behandeling met paliperidone. In sommige gevallen is een voorafgaande gewichtstoename gemeld, wat een predisponerende factor kan zijn. Zeer zelden is associatie met ketoacidose gemeld, en zelden met diabetisch coma. Gepaste klinische monitoring wordt aanbevolen in overeenstemming met de geldende richtlijnen voor antipsychotica. Patiënten die behandeld worden met een atypisch antipsychoticum, waaronder paliperidone, moeten opgevolgd worden voor symptomen van hypoglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus moeten regelmatig worden gecontroleerd op verslechtering van de glucosecontrole.

Gewichtstoename

Significante gewichtstoename is gemeld bij gebruik van paliperidone. Het gewicht moet regelmatig worden gecontroleerd.

Hyperprolactinemie

Onderzoek van weefselculturen suggereert dat de celgroei in humane borsttumoren gestimuleerd kan zijn door prolactine. Hoewel er tot op heden geen duidelijk verband met de toediening van antipsychotica werd aangetoond in klinische en epidemiologische studies, is voorzichtigheid aanbevolen bij patiënten met een relevante medische voorgeschiedenis. Paliperidone moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met prolactine-afhankelijke tumoren.

Orthostatische hypotensie

Paliperidone kan, op basis van zijn alfa-blokkerende activiteit, orthostatische hypotensie induceren bij sommige patiënten.

Gebaseerd op de gepoolde gegevens van de drie, placebogecontroleerde, 6 weken durende studies met vaste dosissen van paliperidone (3, 6, 9 en 12 mg), werd orthostatische hypotensie gemeld door 2,5% van de personen behandeld met paliperidone in vergelijking met 0,8% van de personen

behandeld met placebo. Paliperidone moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening (bijv. hartfalen, myocardinfarct of ischemie, geleidingsstoornissen), cerebrovasculaire ziekte of predisponerende factoren voor hypotensie (bijv. dehydratie en hypovolemie).

Convulsies

Paliperidone moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies of andere aandoeningen die mogelijk de drempel voor epileptische aanvallen verlagen.

Risico op gastro-intestinale obstructie

Omdat de tablet met verlengde afgifte niet vervormbaar is en niet aanzienlijk van vorm verandert in het maagdarmsstelsel, mag Paliperidone Teva gewoonlijk niet worden toegediend aan patiënten met een vooraf bestaande ernstige (pathologische of iatrogene) vernauwing van het maagdarmsstelsel of bij patiënten met dysfagie of aanzienlijke moeilijkheden om tabletten te slikken. Er waren zeldzame meldingen van obstructieve symptomen bij patiënten met bekende stricturen in associatie met de inname van geneesmiddelen in niet-vervormbare formuleringen met gereguleerde afgifte. Omwille van zijn formulering voor gereguleerde afgifte, mag Paliperidone Teva alleen worden gebruikt bij patiënten die de tablet met verlengde afgifte in haar geheel kunnen doorslikken.

Aandoeningen met verkorte gastro-intestinale transittijd

Aandoeningen die leiden tot een kortere gastro-intestinale transittijd, bijv. aandoeningen die gepaard gaan met chronische ernstige diarree, kunnen resulteren in een verminderde absorptie van paliperidone.

Nierfunctiestoornis

De plasmaconcentraties van paliperidone zijn verhoogd bij patiënten met een nierfunctiestoornis en bijgevolg kan een dosisaanpassing vereist zijn bij sommige patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 10 mL/min. Paliperidone mag niet gebruikt worden bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 10 mL/min.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C). Voorzichtigheid is aanbevolen als paliperidone wordt gebruikt bij deze patiënten.

Oudere patiënten met dementie

Paliperidone werd niet onderzocht bij oudere patiënten met dementie. Er wordt aangenomen dat de ervaring met risperidon eveneens geldig is voor paliperidone.

Globale mortaliteit

In een meta-analyse van 17 gecontroleerde klinische studies hadden oudere patiënten met dementie die behandeld werden met andere atypische antipsychotica, waaronder risperidon, aripiprazol, olanzapine, en quetiapine, een verhoogd risico op mortaliteit in vergelijking met placebo. Bij de patiënten die behandeld werden met risperidon, was de mortaliteit 4% in vergelijking met 3,1% voor placebo.

Cerebrovasculaire bijwerkingen

Een ongeveer 3-maal verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen is waargenomen in gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studies in de populatie met dementie bij gebruik van sommige atypische antipsychotica, waaronder risperidon, aripiprazol en olanzapine. Het mechanisme voor dit verhoogde risico is niet bekend. Paliperidone moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij

oudere patiënten met dementie die risicofactoren hebben voor een beroerte.

Ziekte van Parkinson en Lewy-body-dementie

Artsen moeten de risico's versus de voordelen afwegen als ze paliperidone voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson of Lewy-body-dementie (LBD) omdat beide groepen een verhoogd risico op maligne neurolepticasyndroom kunnen hebben en ook een verhoogde gevoeligheid voor antipsychotica kunnen hebben. Deze verhoogde gevoeligheid kan zich manifesteren als verwardheid, verminderd bewustzijn, instabiele houding met veel vallen, naast extrapyramidale symptomen.

Priapisme

Van antipsychotica (waaronder risperidon) met α -adrenerge blokkerende effecten is gemeld dat ze priapisme kunnen induceren. Tijdens postmarketing surveillance is ook priapisme gemeld met paliperidone, dat de actieve metabooliet is van risperidon. Patiënten moeten geïnformeerd worden om dringende medische hulp in te roepen indien priapisme niet binnen 3-4 uur verdwenen is.

Regulering van de lichaamstemperatuur

Een verstoring van het vermogen van het lichaam om de basale lichaamstemperatuur te verlagen, werd toegeschreven aan antipsychotica. Gepaste zorg wordt aanbevolen als paliperidone wordt voorgeschreven aan patiënten die mogelijk in bepaalde omstandigheden verkeren die kunnen bijdragen tot een verhoging van de basale lichaamstemperatuur, bijv. overmatige inspanning, blootstelling aan extreme hitte, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met anticholinerge activiteit, of onderhevig zijn aan uitdroging.

Veneuze trombo-embolie

Gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) zijn gemeld bij gebruik van antipsychotica. Aangezien patiënten die met antipsychotica worden behandeld, vaak verworven risicofactoren voor VTE hebben, moeten alle mogelijke risicofactoren voor VTE geïdentificeerd worden voor en tijdens de behandeling met paliperidone en moeten preventieve maatregelen worden genomen.

Anti-emetisch effect

Een anti-emetisch effect werd waargenomen in preklinische studies met paliperidone. Indien dit effect bij mensen optreedt, kan het de tekenen en symptomen van overdosering met bepaalde geneesmiddelen of aandoeningen zoals darmobstructie, syndroom van Reye en hersentumor maskeren.

Pediatrische patiënten

Het sedatieve effect van paliperidone moet strikt worden gecontroleerd in deze populatie. Een wijziging in het tijdstip van toediening van paliperidone kan mogelijk de impact van sedatie op de patiënt verbeteren.

Omwille van de potentiële effecten van langdurige hyperprolactinemie op de groei en de seksuele rijping bij adolescenten, moet een regelmatige klinische evaluatie van de endocrinologische status overwogen worden, waaronder metingen van lengte, gewicht, seksuele rijping, opvolging van menstrueel functioneren en andere mogelijke effecten van prolactine.

Tijdens de behandeling met paliperidone moet ook regelmatig worden gecontroleerd op extrapyramidale symptomen en andere bewegingsstoornissen.

Voor specifieke doseringsaanbevelingen bij pediatrische patiënten, zie rubriek 4.2.

Intraoperatief floppy iris-syndroom

Tijdens cataractoperaties bij patiënten die behandeld werden met geneesmiddelen met alfa-1a-adrenerg antagonistisch effect, zoals paliperidone, is het intraoperatief floppy iris-syndroom (IFIS) waargenomen (zie rubriek 4.8).

IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na de operatie verhogen. Huidig of vroeger gebruik van geneesmiddelen met alfa-1a-adrenerg antagonistisch effect moet voorafgaand aan de ingreep bekend worden gemaakt aan de oogchirurg. Het potentiële voordeel van de stopzetting van de alfa-1-adrenerge-blokkerende behandeling voorafgaand aan cataractoperaties werd niet vastgesteld en moet afgewogen worden tegen het risico van het stoppen met de antipsychotische therapie.

Hulpstof

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, d.w.z. is nagenoeg 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid is geboden indien paliperidone wordt voorgeschreven in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, bijv. klasse IA anti-aritmica (bijv. kinidine, disopyramide) en klasse III anti-aritmica (bijv. amiodaron, sotalol), sommige antihistaminica, sommige andere antipsychotica en sommige antimalariamiddelen (bijv. mefloquine).

Mogelijke effecten van paliperidone op andere geneesmiddelen

Er wordt niet verwacht dat paliperidone klinisch belangrijke farmacokinetische interacties veroorzaakt met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom P-450 iso-enzymen. *In vitro* studies duiden erop dat paliperidone geen inductor van de CYP1A2-activiteit is.

Gezien de primaire effecten van paliperidon op het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.8), moet paliperidone met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen, bijv. anxiolytica, de meeste antipsychotica, hypnotica, opiaten enz. of alcohol.

Paliperidon kan het effect van levodopa en andere dopamine-agonisten tegenwerken. Als deze combinatie noodzakelijk wordt geacht, vooral in het eindstadium van de ziekte van Parkinson, moet de laagste effectieve dosis van elke behandeling worden voorgeschreven.

Omwille van zijn potentieel om orthostatische hypotensie te induceren (zie rubriek 4.4), kan een additief effect waargenomen worden wanneer paliperidone wordt toegediend samen met andere geneesmiddelen die dit potentieel hebben, bijv. andere antipsychotica, tricyclische antidepressiva.

Voorzichtigheid is aanbevolen als paliperidone wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze drempel voor epileptische aanvallen kunnen verlagen (d.w.z. fenothiazines of butyrofenonen, clozapine, tricyclische antidepressiva of SSRIs, tramadol, mefloquine, enz.).

Er werd geen interactiestudie tussen paliperidone en lithium uitgevoerd; het is echter onwaarschijnlijk dat er een farmacokinetische interactie optreedt.

Gelijktijdige toediening van paliperidone 12 mg eenmaal daags met divalproex natrium tabletten met verlengde afgifte (500 mg tot 2000 mg eenmaal daags) had geen invloed op de steady-state farmacokinetiek van valproaat. Gelijktijdige toediening van paliperidone met divalproex natrium tabletten met verlengde afgifte verhoogde de blootstelling aan paliperidone (zie hieronder).

Mogelijke effecten van andere geneesmiddelen op paliperidone

In vitro studies wijzen erop dat CYP2D6 en CYP3A4 minimaal betrokken kunnen zijn bij het metabolisme van paliperidone maar er zijn geen *in vitro* noch *in vivo* aanwijzingen dat deze isoenzymen een belangrijke rol spelen in het metabolisme van paliperidone. Gelijktijdige toediening van paliperidone met paroxetine, een krachtige CYP2D6-remmer, toonde geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van paliperidone. *In vitro* studies toonden aan dat paliperidone een P-glycoproteïne (P-gp)-substraat is.

Gelijktijdige toediening van paliperidone eenmaal daags met carbamazepine 200 mg tweemaal daags induceerde een daling van ongeveer 37% in de gemiddelde steady-state C_{max} en AUC van paliperidone. Deze daling wordt, in belangrijke mate, veroorzaakt door een toename met 35% van de renale klaring van paliperidone, waarschijnlijk als gevolg van de inductie van renaal P-gp door carbamazepine. Een mineure daling van de hoeveelheid actieve stof die ongewijzigd wordt uitgescheiden in de urine, suggereert dat er weinig effect was op het CYP-metabolisme of de biologische beschikbaarheid van paliperidone bij gelijktijdige toediening van carbamazepine. Grotere dalingen in de plasmaconcentraties van paliperidone kunnen optreden bij toediening van hogere dosissen carbamazepine. Bij het starten van carbamazepine moet de dosis van paliperidone opnieuw worden geëvalueerd en indien nodig worden verhoogd. Omgekeerd, bij stopzetting van carbamazepine, moet de dosis van paliperidone opnieuw worden geëvalueerd en indien nodig worden verlaagd. Het duurt 2 tot 3 weken voordat volledige inductie wordt bereikt en bij stopzetting van de inductor neemt het effect af over een vergelijkbare periode. Andere geneesmiddelen of kruiden die inductoren zijn, bijv. rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), kunnen vergelijkbare effecten hebben op paliperidone.

Geneesmiddelen die de gastro-intestinale transitijd beïnvloeden, kunnen de absorptie van paliperidone beïnvloeden, bijv. metoclopramide.

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis paliperidone 12 mg met divalproex natrium tabletten met verlengde afgifte (twee tabletten van 500 mg eenmaal daags) resulteerde in een toename van ongeveer 50% in de C_{max} en AUC van paliperidone. Als paliperidone gelijktijdig met valproaat wordt toegediend, na klinische evaluatie, moet een dosisverlaging van paliperidone worden overwogen.

Gelijktijdig gebruik van paliperidone met risperidon

Gelijktijdig gebruik van paliperidone met oraal risperidon wordt niet aanbevolen aangezien paliperidone de actieve metaboliet van risperidon is en de combinatie van de twee kan leiden tot extra blootstelling aan paliperidone.

Gelijktijdig gebruik van paliperidone met psychostimulantia

Gebruik van psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) in combinatie met paliperidone kan leiden tot extrapiramidale symptomen na een verandering in één of beide behandelingen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van paliperidone tijdens de zwangerschap. Paliperidone was niet teratogeen in dieronderzoek, maar er werden andere types van reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn

blootgesteld aan antipsychotica (waaronder paliperidone), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling, waaronder extrapyramidale en/of ontweningsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Bijgevolg moeten pasgeborenen nauwlettend worden gecontroleerd. Paliperidone mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk. Als het nodig is om tijdens de zwangerschap te stoppen met de medicatie, mag dit niet abrupt gebeuren.

Borstvoeding

Paliperidone wordt in die mate uitgescheiden in de moedermelk dat effecten op het borstgevoede kind waarschijnlijk zijn als therapeutische dosissen worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Paliperidone mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

In de niet-klinische studies zijn geen relevante effecten waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Paliperidone kan geringe of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen als gevolg van mogelijke effecten op het zenuwstelsel en het gezichtsvermogen (zie rubriek 4.8). Daarom moeten patiënten het advies krijgen om geen voertuig te besturen of machines te bedienen totdat hun individuele gevoeligheid voor paliperidone bekend is.

4.8 Bijwerkingen

Volwassenen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het vaakst werden gemeld in klinische studies met volwassenen, waren hoofdpijn, insomnia, sedatie/somnolentie, parkinsonisme, acathisie, tachycardie, tremor, dystonie, bovenste luchtweginfectie, angst, duizeligheid, gewichtstoename, misselijkheid, agitatie, constipatie, braken, vermoeidheid, depressie, dyspepsie, diarree, droge mond, tandpijn, musculoskeletale pijn, hypertensie, asthenie, rugpijn, verlenging van het QT-interval op ECG en hoest.

De bijwerkingen die dosisgerelateerd bleken te zijn, waren hoofdpijn, sedatie/somnolentie, parkinsonisme, acathisie, tachycardie, dystonie, duizeligheid, tremor, bovenste luchtweginfectie, dyspepsie en musculoskeletale pijn.

In de studies bij schizo-affectieve stoornis vertoonde een groter percentage personen in de totale paliperidone dosisgroep die gelijktijdig behandeld werden met een antidepressivum of een stemmingstabilisator, bijwerkingen in vergelijking met de personen die behandeld werden met paliperidone monotherapie.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Hieronder staan alle bijwerkingen die in klinische studies en tijdens postmarketing-ervaring met paliperidone zijn gemeld, waarbij de frequentie categorie is geschat op basis van de klinische studies bij volwassenen. De volgende termen en frequenties worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/	Bijwerking
----------	------------

orgaanklasse	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		bronchitis, bovenste luchtweginfectie, sinusitis, urineweginfectie, influenza	pneumonie, luchtweginfectie, cystitis, oorinfectie, tonsillitis	ooginfectie, onychomycose, cellulitis, acrodermatitis	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			aantal witte bloedcellen verlaagd, trombocytopenie, anemie, hematocriet verlaagd	agranulocytose ^c , neutropenie, eosinofielentelling verhoogd	
Immuunsysteem aandoeningen				anafylactische reactie, overgevoeligheid	
Endocriene aandoeningen			hyperprolactinemie ^a	Antidiuretisch hormoonsecretie-deficiëntie ^c , aanwezigheid van glucose in de urine	
Voedings- en stofwisselings stoornissen		gewichtstoename, toegenomen eetlust, gewichtsverlies, verminderde eetlust	diabetes mellitus ^d , hyperglykemie, toegenomen lendenomtrek, anorexie, triglyceriden in bloed verhoogd	waterintoxicatie, diabetische ketoacidose ^c , hypoglykemie, polydipsie, cholesterol in bloed verhoogd	Hyperinsulinemie
Psychische stoornissen	insomnia ^e	manie, agitatie, depressie, angst	slaapstoornis, verwarde toestand, verminderde libido, anorgasmie, zenuwachtigheid, nachtmerries	katatonie, somnambulisme, afgestompt effect ^c	
Zenuwstelselaandoeningen	parkinsonisme ^b , acathisie ^b , sedatie/somnolentie, hoofdpijn	dystonie ^b , duizeligheid, dyskinesie ^b , tremor ^b	tardieve dyskinesie, convulsie ^e , syncope, psychomotorische hyperactiviteit, posturale	maligne neurolepticasyndroom, cerebrale ischemie, niet reagerend op prikkels ^c , bewustzijnsverlie	

			duizeligheid, aandachtsstoornis, dysartrie, dysgeusie, hypoesthesie, paresthesie	s, verminderd bewustzijn ^c , diabetisch coma ^c , evenwichtsstoornis, abnormale coördinatie, titubatie van het hoofd ^c	
Oogaandoeningen		wazig zicht	fotofobie, conjunctivitis, droog oog	glaucoom, oogbewegingsstoornis ^c , oogrollen ^c , toegenomen traanproductie, oculaire hyperemie	
Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen			vertigo, tinnitus, oorpijn		
Hartaandoeningen		atrioventriculaire blok, geleidingsstoornis, verlengd QT-interval op ECG, bradycardie, tachycardie	sinusaritmie, abnormaal elektrocardiogram, palpitaties	atriumfibrillatie, posturaal orthostatisch tachycardie syndroom ^c	
Bloedvataandoeningen		orthostatische hypotensie, hypertensie	hypotensie	longembolie, veneuze trombose, ischemie, overmatig blozen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumandoeningen		faryngolaryngeale pijn, hoest, neuscongestie	dyspneu, wheezing, epistaxis	slaapapneusyndroom, hyperventilatie, aspiratiepneumonie, luchtwegcongestie, dysfonie	Pulmonaire congestie
Maagdarmsstelselandoeningen		buikpijn, abdominale last, braken, misselijkheid, constipatie, diarree, dyspepsie, droge mond, tandpijn	gezwollen tong, gastro-enteritis, dysfagie, flatulentie	pancreatitis ^c , darmobstructie, ileus, fecale incontinentie, faecaloom ^c , cheilitis	

Lever- en galaandoeningen		transaminasen verhoogd	gamma-glutamyltransferase verhoogd, leverenzymen verhoogd	geelzucht	
Huid- en onderhuidaandoeningen		pruritus, huiduitslag	urticaria, alopecia, eczeem, acne	angio-oedeem, geneesmiddelenruptie ^c , hyperkeratose, droge huid, erytheem, huidverkleuring, seborroïsche dermatitis, hoofdroos	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		musculoskeletale pijn, rugpijn, artralgie	creatinefosfokinase in bloed verhoogd, spierspasmen, gewrichtsstijfheid, gewrichtszwelling, spierzwakte, nekpijn	rabdomyolyse ^c , abnormale houding ^c	
Nier- en urinewegaandoeningen			urine-incontinentie, pollakisurie, urineretentie, dysurie		
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium				Neonataal onttrekkingssyndroom (zie rubriek 4.6) ^c	
Voortplantingssysteem- en borstaandoeningen		amenorroe	erectiestoornis, ejaculatiestoornis, menstruatiestoornis ^e , galactorroe, seksuele disfunctie, pijn in de borsten, gevoelige borsten	priapisme ^c , uitgestelde menstruatie ^c , gynaecomastie, bloedaandring in de borsten, borstvergroting ^c , afscheiding uit de borsten, vaginale afscheiding	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		pyrexie, asthenie, vermoeidheid	gezichtsoedeem, oedeem ^e , koude rillingen, verhoogde lichaamstemperatuur, abnormale	hypothermie ^c , verlaagde lichaamstemperatuur ^c , geneesmiddelonttrekkingssyndr	

			gang, dorst, thoracale pijn, last op de borst, malaise	oom ^c , induratie ^c	
Letsels, intoxicaties en verrichtingsco mplicaties			vallen		

^a Zie 'Hyperprolactinemie' hieronder.

^b Zie 'Extrapyramidale symptomen' hieronder.

^c Niet waargenomen in klinische studies met paliperidone maar waargenomen in post-marketing omgeving met paliperidone

^d In placebogecontroleerde pivotale studies werd diabetes mellitus gemeld bij 0,05% van de met paliperidone behandelde personen vergeleken met 0% in de placebogroep. De totale incidentie uit alle klinische studies was 0,14% bij alle met paliperidone behandelde personen

^e **Insomnia omvat:** initiële insomnia, doorslaapstoornis; **Convulsie omvat:** grand mal convulsie; **Oedeem omvat:** veralgemeend oedeem, perifeer oedeem, pitting oedeem. **Menstruatiestoornis omvat:** onregelmatige menstruatie, oligomenorroe

Bijwerkingen waargenomen met formuleringen op basis van risperidon

Paliperidone is de actieve metaboliet van risperidon; daarom zijn de bijwerkingenprofielen van deze producten (waaronder zowel de orale als de injecteerbare formuleringen) relevant voor elkaar. Naast de hierboven vermelde bijwerkingen werden de volgende bijwerkingen waargenomen bij gebruik van producten op basis van risperidon en er kan verwacht worden dat ze optreden met paliperidone.

Psychische stoornissen: slaapgerelateerde eetstoornis

Zenuwstelselaandoeningen: cerebrovasculaire stoornis

Oogaandoeningen : floppy iris-syndroom (intraoperatief)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: rhonchi

Huid- en onderhuidaandoeningen: Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Extrapyramidale symptomen (EPS)

In klinische studies bij schizofrenie werd er geen verschil waargenomen tussen placebo en de dosissen van 3 en 6 mg van paliperidone. Bij de twee hogere dosissen van paliperidone (9 en 12 mg) werd dosisafhankelijkheid voor EPS waargenomen. In de studies bij schizo-affectieve stoornis werd in alle dosisgroepen een hogere incidentie van EPS waargenomen in vergelijking met placebo zonder een duidelijke relatie met de dosis.

EPS omvatte een gepoolde analyse van de volgende termen: parkinsonisme (omvat speekselvloed, musculoskeletale stijfheid, parkinsonisme, kwijlen, tandradrigiditeit, bradykinesie, hypokinesie, maskergelaat, stramme spieren, akinesie, stijve nek, spierstijfheid, parkinsonachtige gang en abnormale glabellareflex, parkinsonachtige rusttremor), acathisie (omvat acathisie, rusteloosheid, hyperkinesie en rusteloze-benensyndroom), dyskinesie (dyskinesie, spiertrekkingen, choreoathetose, athetose en myoclonus), dystonie (omvat dystonie, hypertonie, torticollis, onwillekeurige spiercontracties, spiercontractuur, blefarospasme, oculogyratie, tongparalyse, gezichtsspasme, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, orofaryngeale spasme, pleurothotonus, tongspasme en trismus) en tremor. Er moet opgemerkt worden dat een breder spectrum aan symptomen is opgenomen, die niet noodzakelijk van extrapyramidale oorsprong zijn.

Gewichtstoename

In klinische studies bij schizofrenie werden de percentages personen vergeleken die voldeden aan het criterium voor gewichtstoename van $\geq 7\%$ toename van het lichaamsgewicht; hieruit bleek dat de incidentie van gewichtstoename bij gebruik van paliperidone 3 mg en 6 mg vergelijkbaar was met placebo, en dat de incidentie van gewichtstoename bij gebruik van paliperidone 9 mg en 12 mg hoger was vergeleken met placebo.

In klinische studies bij schizoaffectieve stoornis had een hoger percentage personen die met paliperidone werden behandeld (5%), een gewichtstoename van $\geq 7\%$ vergeleken met de personen die met placebo werden behandeld (1%). In de studie die twee dosisgroepen onderzocht (zie rubriek 5.1) werd een gewichtstoename van $\geq 7\%$ waargenomen bij 3% van de patiënten in de lagere dosisgroep (3-6 mg), 7% van de patiënten in de hogere dosisgroep (9-12 mg) en 1% van de patiënten in de placebogroep.

Hyperprolactinemie

In klinische studies bij schizofrenie werden stijgingen van serumprolactine waargenomen met paliperidone bij 67% van de personen. Bijwerkingen die kunnen wijzen op een stijging van de prolactinespiegels (bijv. amenorroe, galactorroe, menstruatiestoornissen, gynaecomastie), werden in totaal waargenomen bij 2% van de personen. Maximale gemiddelde stijgingen van de serumprolactineconcentraties werden over het algemeen waargenomen op dag 15 van de behandeling, maar ze bleven boven de uitgangswaarden op eindpunt van de studie.

Klasse-effecten

QT-verlenging, ventriculaire aritmieën (ventriculaire fibrillatie, ventriculaire tachycardie), plotse onverklaarbare dood, hartstilstand en *torsade de pointes* kunnen optreden bij gebruik van antipsychotica. Gevallen van veneuze trombo-embolie, waaronder gevallen van longembolie en gevallen van diepe veneuze trombose, zijn gemeld bij gebruik van antipsychotica – Frequentie niet bekend.

Paliperidone is de actieve metaboliet van risperidon. Het veiligheidsprofiel van risperidon kan relevant zijn.

Ouderen

In een studie bij oudere personen met schizofrenie was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dit dat waargenomen werd bij niet-oudere personen. Paliperidone werd niet onderzocht bij oudere patiënten met dementie. In klinische studies met enkele andere atypische antipsychotica, werd een verhoogd risico op overlijden en cerebrovasculaire accidenten gemeld (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In een korte-termijn en twee langere-termijn studies met paliperidone tabletten met verlengde afgifte, uitgevoerd bij adolescenten van 12 jaar en ouder met schizofrenie, was het globale veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dit dat waargenomen werd bij volwassenen. In de gepoolde adolescentie populatie met schizofrenie (12 jaar en ouder, N = 545) die blootgesteld was aan paliperidone, waren de frequentie en het type bijwerkingen vergelijkbaar met deze bij volwassenen, behalve voor de volgende bijwerkingen die vaker gemeld werden bij adolescenten die paliperidone kregen dan bij volwassenen die paliperidone kregen (en vaker dan met placebo): sedatie/somnolentie, parkinsonisme, gewichtstoename, bovenste luchtweginfectie, acathisie en tremor werden zeer vaak ($\geq 1/10$) gemeld bij adolescenten; buikpijn, galactorroe, gynaecomastie, acne, dysartrie, gastro-enteritis, epistaxis, oorinfectie, triglyceriden verhoogd in bloed, en vertigo werden vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) gemeld bij

adolescenten.

Extrapyramidale symptomen (EPS)

In de korte-termijn, placebogecontroleerde studie met vaste dosissen bij adolescenten was de incidentie van EPS voor alle dosissen van paliperidone hoger dan met placebo, met een hogere frequentie van EPS bij hogere dosissen. In alle studies bij adolescenten kwam EPS bij alle dosissen van paliperidone vaker voor bij adolescenten dan bij volwassenen.

Gewichtstoename

In de korte-termijn, placebogecontroleerde studie met vaste dosissen bij adolescenten had een hogere percentage van de personen behandeld met paliperidone (6-19% afhankelijk van de dosis) een toename van het lichaamsgewicht van $\geq 7\%$ in vergelijking met de personen behandeld met placebo (2%). Er was geen duidelijke relatie met de dosis. In de 2 jaar durende langetermijnstudie meldden de personen die blootgesteld waren aan paliperidone tijdens de dubbelblinde en open-label studies, een matige gewichtstoename (4,9 kg).

Bij adolescenten moet de gewichtstoename worden afgemeten aan de verwachte gewichtstoename bij een normale groei.

Prolactine

In de tot 2 jaar durende, open-label studie van paliperidone bij adolescenten met schizofrenie traden verhoogde serumprolactinespiegels op bij 48% van de meisjes en bij 60% van de jongens. Bijwerkingen die kunnen wijzen op een stijging van de prolactinespiegels (bijv. amenorroe, galactorroe, menstruatiestoornissen, gynaecomastiae) werden in totaal gemeld bij 9,3% van de personen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – www.fagg.be - Afdeling Vigilantie - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

In het algemeen zijn de verwachte tekenen en symptomen bij overdosering een overdreven uiting van de bekende farmacologische effecten van paliperidone, d.w.z. sufheid en sedatie, tachycardie en hypotensie, QT-verlenging en extrapyramidale symptomen. Torsade de pointes en ventriculaire fibrillatie zijn gemeld in associatie met overdosering. In geval van acute overdosering moet men rekening houden met de mogelijkheid dat er meerdere geneesmiddelen betrokken zijn.

Bij de evaluatie van de vereiste behandeling en het herstel moet rekening worden gehouden met de verlengde afgifte van het product. Er bestaat geen specifiek antidotum voor paliperidone. Algemene ondersteunende maatregelen moeten toegepast worden. Zorg ervoor dat de luchtwegen vrij zijn en vrij blijven en zorg voor een goede oxygenatie en ventilatie. Er moet onmiddellijk worden gestart met cardiovasculaire monitoring met inbegrip van continue electrocardiografische monitoring om mogelijke aritmieën op te sporen. Hypotensie en circulatoire collaps moeten met gepaste maatregelen worden behandeld, zoals intraveneuze toediening van vocht en/of sympathicomimetica. De toediening van geactiveerde kool met een laxativum moet worden overwogen. In geval van ernstige extrapyramidale symptomen moeten anticholinergica worden toegediend. De patiënt moet onder strikt toezicht en monitoring blijven totdat hij hersteld is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica, overige antipsychotica, ATC-code: N05AX13.

Paliperidone Teva bevat een racemisch mengsel van (+)- en (-)-paliperidone.

Werkingsmechanisme

Paliperidone is een selectieve blokker van mono-amine effecten, met farmacologische eigenschappen die verschillen van de traditionele neuroleptica. Paliperidone bindt zich sterk aan serotonerge 5-HT₂- en dopaminerge D₂-receptoren. Paliperidone blokkeert ook de alfa₁-adrenerge receptoren en blokkeert, in mindere mate, de H₁-histaminerge en alfa₂-adrenerge receptoren. De farmacologische activiteit van de (+)- en (-)-paliperidone enantiomeren is kwalitatief en kwantitatief vergelijkbaar.

Paliperidone bindt niet aan cholinerge receptoren. Hoewel paliperidone een sterke D₂-antagonist is, die verondersteld wordt de positieve symptomen van schizofrenie te verlichten, veroorzaakt het in mindere mate katalepsie en een vermindering van de motorische functie dan de traditionele neuroleptica. Het dominante centrale serotonine-antagonisme kan de neiging van paliperidone tot het veroorzaken van extrapyramidale bijwerkingen verminderen.

Klinische werkzaamheid

Schizofrenie

De werkzaamheid van paliperidone bij de behandeling van schizofrenie werd vastgesteld in drie multicentrische, placebogecontroleerde, dubbelblinde, 6 weken durende studies bij personen die voldeden aan de DSM-IV criteria voor schizofrenie. De dosissen van paliperidone waren variabel in de drie studies en varieerden van 3 tot 15 mg eenmaal daags. Het primaire werkzaamheidseindpunt werd gedefinieerd als een afname van de totale scores op de *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), zoals wordt getoond in de volgende tabel. De PANSS is een gevalideerde schaal met meerdere items die bestaat uit vijf factoren voor evaluatie van positieve symptomen, negatieve symptomen, ongeorganiseerde gedachten, ongecontroleerde vijandigheid/opwinding en angst/depressie. Alle geteste dosissen van paliperidone onderscheidden zich van placebo op dag 4 ($p < 0,05$). Vooraf gedefinieerde secundaire eindpunten omvatten de *Personal and Social Performance* (PSP) schaal en de *Clinical Global Impression – Severity* (CGI-S) schaal. In alle drie studies was paliperidone superieur ten opzichte van placebo op de PSP en de CGI-S. De werkzaamheid werd ook geëvalueerd door de behandelingsrespons te berekenen (gedefinieerd als een afname in de PANSS-totaalscore van $\geq 30\%$) als secundair eindpunt.

Schizofrenie Studies: Totaalscore op de <i>Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia</i> (PANSS) – Verandering van uitgangswaarde tot eindpunt- LOCF voor Studies R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 en R076477-SCH-305: Intent-to-Treat analyseset					
	Placebo	Paliperidone 3 mg	Paliperidone 6 mg	Paliperidone 9 mg	Paliperidone 12 mg
R076477-SCH-303	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Gemiddelde uitgangswaarde (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Gemiddelde verandering (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)

P-waarde (vs. placebo) LS gemiddelde verandering (SE)			<0,001 -13,7 (2,63)	<0,001 -13,5 (2,63)	<0,001 -18,9 (2,60)
R076477-SCH-304 Gemiddelde uitgangswaarde (SD) Gemiddelde verandering (SD) P-waarde (vs. placebo) LS gemiddelde verandering (SE)	(N=105) 93,6 (11,71) -8,0 (21,48)		(N=111) 92,3 (11,96) -15,7 (18,89) 0,006 -7,0 (2,36)		(N=111) 94,1 (11,42) -17,5 (19,83) <0,001 -8,5 (2,35)
R076477-SCH-305 Gemiddelde uitgangswaarde (SD) Gemiddelde verandering (SD) P-waarde (vs. placebo) LS gemiddelde verandering (SE)	(N=120) 93,9 (12,66) -2,8 (20,89)	(N=123) 91,6 (12,19) -15,0 (19,61) <0,001 -11,6 (2,35)		(N=123) 93,9 (13,20) -16,3 (21,81) <0,001 -12,9 (2,34)	

Nota: Een negatieve verandering van de score duidt op verbetering. Bij alle 3 studies werd een actieve controle (olanzapine in een dosis van 10 mg) ingesloten. LOCF = *last observation carried forward*. De 1-7 versie van de PANSS werd gebruikt. In Studie R076477-SCH-305 werd ook een dosis van 15 mg opgenomen, maar de resultaten daarvan worden niet voorgesteld omdat deze dosis hoger is dan de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 12 mg.

Schizofrenie Studies: Percentage personen met responderstatus bij LOCF-eindpunt Studies R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 en R076477-SCH-305: Intent-to-Treat analyseset					
	Placebo	Paliperidone 3 mg	Paliperidone 6 mg	Paliperidone 9 mg	Paliperidone 12 mg
R076477-SCH-303					
N	126		123	122	129
Responder, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Non-responder, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
P-waarde (vs Placebo)	--		<0,001	0,001	<0,001
R076477-SCH-304					
N	105		110		111
Responder, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
Non-responder, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)		54 (48,6)
P-waarde (vs Placebo)	--		0,025		0,012
R076477-SCH-305					
N	120	123		123	
Responder, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)	
Non-responder, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)	
P-waarde (vs Placebo)	--	0,001		<0,001	

In een langetermijnstudie die ontworpen werd om het behoud van het effect te evalueren, was paliperidone significant effectiever dan placebo om de symptomen onder controle te houden en relaps van schizofrenie uit te stellen. Nadat de patiënten gedurende 6 weken werden behandeld voor een acute episode en gedurende nog eens 8 weken werden gestabiliseerd met paliperidone (dosissen

variërend van 3 tot 15 mg eenmaal daags), werden de patiënten op dubbelblinde wijze gerandomiseerd om de behandeling voort te zetten met paliperidone of met placebo totdat ze een relaps van schizofreniesymptomen vertoonden. De studie werd vroegtijdig stopgezet om redenen van werkzaamheid omdat een significant langere tijd tot relaps werd aangetoond bij de patiënten die behandeld werden met paliperidone in vergelijking met placebo ($p=0,0053$).

Schizoaffectieve stoornis

De werkzaamheid van paliperidone bij de acute behandeling van psychotische of manische symptomen van schizoaffectieve stoornis werd vastgesteld in twee placebogecontroleerde, 6 weken durende studies bij niet-bejaarde volwassen patiënten. De ingesloten patiënten 1) voldeden aan de DSM-IV criteria voor schizoaffectieve stoornis, zoals bevestigd door het *Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders*, 2) hadden een totaalscore op de *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) van minstens 60, en 3) hadden prominente stemmingssymptomen zoals bevestigd door een score van minstens 16 op de *Young Mania Rating Scale* (YMRS) en/of *Hamilton Rating Scale 21 for Depression* (HAM-D 21). De populatie omvatten personen met schizoaffectieve stoornis van het bipolaire en depressieve type. In één van deze studies werd de werkzaamheid geëvalueerd bij 211 personen die flexibele dosissen van paliperidone (3-12 mg eenmaal daags) kregen. In de andere studie werd de werkzaamheid geëvalueerd bij 203 personen die toegewezen werden tot één of twee dosisniveaus van paliperidone: 6 mg met de optie de dosis te verlagen tot 3 mg ($n = 105$) of 12 mg met de optie de dosis te verlagen tot 9 mg ($n = 98$) eenmaal daags. Beide studies omvatten personen die paliperidone kregen als monotherapie of in combinatie met stemmingsstabilisatoren en/of antidepressiva. De dosis werd 's morgens toegediend, onafhankelijk van de maaltijden. De werkzaamheid werd geëvalueerd met behulp van de PANSS.

De paliperidone groep in de flexibele-dosis studie (dosis tussen 3 en 12 mg/dag, gemiddelde modale dosis van 8,6 mg/dag) en de hogere dosisgroep van paliperidone in de studie met 2 dosisniveaus (12 mg/dag met de optie de dosis te verlagen tot 9 mg/dag) waren allebei superieur ten opzichte van placebo op de PANSS na 6 weken. In de lagere dosisgroep van de studie met 2 dosisniveaus (6 mg/dag met de optie de dosis te verlagen tot 3 mg/dag) was paliperidone niet significant verschillend van placebo zoals gemeten op basis van de PANSS. Slechts enkele personen in beide studies kregen de dosis van 3 mg en de werkzaamheid van deze dosis kon niet worden vastgesteld. Statistisch superieure verbeteringen in manische symptomen zoals gemeten met de YMRS (schaal van secundaire werkzaamheid) werden waargenomen bij patiënten in de flexibele-dosis studie en de hogere dosisgroep van paliperidone in de tweede studie.

Als de resultaten van beide studies samengevoegd werden (gepoolde studiegegevens), verbeterde paliperidone de psychotische en manische symptomen van schizoaffectieve stoornis bij het eindpunt ten opzichte van placebo, zowel bij toediening als monotherapie als in combinatie met stemmingsstabilisatoren en/of antidepressiva. Echter, globaal was de omvang van het effect met betrekking tot PANSS en YMRS dat waargenomen werd in monotherapie groter dan dit dat waargenomen werd in combinatie met antidepressiva en/of stemmingsstabilisatoren. Bovendien, in de gepoolde populatie, was paliperidone niet werkzaam bij de patiënten die gelijktijdig stemmingsstabilisatoren of antidepressiva kregen met betrekking tot de psychotische symptomen, maar deze populatie was klein (30 responders in de paliperidone groep en 20 responders in de placebogroep). Bovendien was in studie SCA-3001 in de ITT-populatie het effect op de psychotische symptomen, gemeten met PANSS, duidelijk minder uitgesproken en niet statistisch significant voor de patiënten die gelijktijdig stemmingsstabilisatoren en/of antidepressiva kregen. Een effect van paliperidone op de depressieve symptomen werd in deze studies niet aangetoond, maar werd aangetoond in een langetermijnstudie met de langwerkende injecteerbare formulering van paliperidone (verder in deze rubriek beschreven).

Analyse van de subpopulaties toonde geen bewijs van verschillen in respons op basis van geslacht, leeftijd of geografische regio. Er waren onvoldoende gegevens om de verschillen in effecten op basis van ras te onderzoeken. De werkzaamheid werd ook geëvalueerd door de behandelingsrespons te berekenen (gedefinieerd als een afname in de PANSS-totaalscore van $\geq 30\%$ en CGI-C Score ≤ 2) als secundair eindpunt.

Schizoaffektieve stoornis Studies: Primaire werkzaamheidsparameter, verandering van de PANSS-totaalscore versus de uitgangswaarde voor Studies R076477-SCA-3001 en R076477-SCA-3002: Intent-to-Treat analyseset				
	Placebo	Paliperidone Lagere dosis (3-6 mg)	Paliperidone Hogere dosis (9-12 mg)	Paliperidone Flexibele dosis (3-12 mg)
R076477-SCA-3001	(N=107)	(N=105)	(N=98)	
Gemiddelde uitgangswaarde (SD)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Gemiddelde verandering (SD)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
P-waarde (vs. placebo)		0,187	0,003	
LS gemiddelde verandering (SE)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
R076477-SCA-3002	(N=93)			(N=211)
Gemiddelde uitgangswaarde (SD)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Gemiddelde verandering (SD)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
P-waarde (vs. placebo)				<0,001
LS gemiddelde verandering (SE)				-13,5 (2,63)

Nota: Een negatieve verandering van de score duidt op verbetering. LOCF = *last observation carried forward*.

Schizoaffektieve stoornis Studies: Secundaire werkzaamheidsparameter, percentage personen met responderstatus bij het LOCF-eindpunt: Studies R076477-SCA-3001 en R076477-SCA-3002: Intent-to-Treat analyseset				
	Placebo	Paliperidone Lagere dosis (3-6 mg)	Paliperidone Hogere dosis (9-12 mg)	Paliperidone Flexibele dosis (3-12 mg)
R076477-SCA-3001				
N	107	104	98	
Responder, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Non-responder, n(%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
P-waarde (vs Placebo)	--	0,008	0,001	
R076477-SCA-3002				
N	93			210
Responder, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Non-responder, n(%)	67 (72,0)			125 (59,5)
P-waarde (vs	--			0,046

Placebo)				
----------	--	--	--	--

Respons gedefinieerd als afname in PANSS-totaalscore $\geq 30\%$ en CGI-C Score ≤ 2 ten opzichte van de uitgangswaarde

In een langetermijnstudie die ontworpen werd om het behoud van het effect te evalueren, was de langwerkende injecteerbare formulering van paliperidone significant effectiever dan placebo om de symptomen onder controle te houden en relaps van psychotische, manische en depressieve symptomen van schizo-affectieve stoornis uit te stellen. Nadat de patiënten gedurende 13 weken succesvol werden behandeld voor een acute psychotische of stemmingsepisode en gedurende nog eens 12 weken werden gestabiliseerd met de langwerkende injecteerbare formulering van paliperidone (dosissen variërend van 50 tot 150 mg), werden ze gerandomiseerd naar een 15 maanden durende, dubbelblinde relaps-preventieperiode van de studie om de behandeling voort te zetten met de langwerkende injecteerbare formulering van paliperidone of met placebo totdat ze een relaps van schizoaffectieve symptomen vertoonden. De studie toonde een significant langere tijd tot relaps bij patiënten die behandeld werden met de langwerkende injecteerbare formulering van paliperidone in vergelijking met placebo ($p < 0,001$).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met paliperidone in alle subgroepen van pediatrische patiënten met schizoaffectieve stoornissen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

De werkzaamheid van paliperidone voor de behandeling van schizofrenie bij adolescenten tussen 12 en 14 jaar is niet vastgesteld.

De werkzaamheid van paliperidone bij adolescenten met schizofrenie (paliperidone N = 149, placebo N = 51) werd bestudeerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, 6 weken durende studie die ontworpen was met behandelgroepen met vaste dosis op basis van het lichaamsgewicht, over het dosisbereik van 1,5 mg/dag tot 12 mg/dag. De personen waren 12-17 jaar oud en voldeden aan de DSM-IV criteria voor schizofrenie. De werkzaamheid werd geëvalueerd met behulp van de PANSS. Deze studie toonde de werkzaamheid van paliperidone in de medium dosisgroep bij adolescenten met schizofrenie. Een secundaire analyse volgens dosis toonde de werkzaamheid van dosissen van 3 mg, 6 mg en 12 mg eenmaal daags.

Studie bij adolescenten met schizofrenie: R076477-PSZ-3001: 6 weken durende, placebogecontroleerde studie met vaste dosissen. Intent-to-Treat analyseset. Verandering van uitgangswaarde tot eindpunt-LOCF				
	Placebo N=51	Paliperidone Lage dosis 1.5 mg N=54	Paliperidone Medium dosis 3 or 6 mg* N=48	Paliperidone Hoge dosis 6 or 12 mg** N=47
Verandering in PANSS Score				
Gemiddelde uitgangswaarde (SD)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Gemiddelde verandering (SD)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
P-waarde (vs. placebo)		0,508	0,006	0,086
LS gemiddelde verandering (SE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
Responder analyse				

Responder, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Non-responder, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
P-waarde (vs. placebo)		0,479	0,001	0,043

Respons gedefinieerd als afname in PANSS-totaalscore \geq 20% ten opzichte van de uitgangswaarde

Nota: Een negatieve verandering in score duidt op verbetering. LOCF = *last observation carried forward*.

* Medium dosisgroep: 3 mg voor personen < 51 kg, 6 mg voor personen \geq 51 kg

** Hoge dosisgroep: 6 mg voor personen < 51 kg, 12 mg voor personen \geq 51 kg

De werkzaamheid van paliperidone over een flexibel dosisbereik van 3 mg/dag tot 9 mg/dag bij adolescenten (12 jaar en ouder) met schizofrenie (paliperidone N = 112, aripiprazol N = 114) werd ook geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, actieve-gecontroleerde studie die een 8 weken durende, dubbelblinde acute fase en een 18 weken durende, dubbelblinde onderhoudsfase omvatte. De veranderingen in PANSS-totaalscores in week 8 en week 26 ten opzichte van de uitgangswaarde waren numeriek vergelijkbaar tussen de paliperidone en aripiprazol behandelingsgroepen. Bovendien was het verschil in het percentage patiënten die \geq 20% verbetering in PANSS-totaalscore vertoonden in week 26 numeriek vergelijkbaar tussen de twee behandelingsgroepen.

Studie bij adolescenten met schizofrenie: R076477-PSZ-3003: 26 weken durende, actieve-gecontroleerde studie met flexibele dosissen. Intent-to-Treat analyseset. Verandering van uitgangswaarde tot eindpunt-LOCF		
	Paliperidone 3-9 mg N=112	Aripiprazol 5-15 mg N=114
Verandering in PANSS-score eindpunt acute fase, 8 weken		
Gemiddelde uitgangswaarde (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Gemiddelde verandering (SD)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
P-waarde (vs. aripiprazol)	0,935	
LS gemiddelde verandering (SE)	0,1 (1,83)	
Verandering in PANSS-score eindpunt na 26 weken		
Gemiddelde uitgangswaarde (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Gemiddelde verandering (SD)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
P-waarde (vs. aripiprazol)	0,877	
LS gemiddelde verandering (SE)	-0,3 (2,20)	
Responder analyse eindpunt na 26 weken		
Responder, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Non-responder, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
P-waarde (vs. aripiprazol)	0,444	

Respons gedefinieerd als afname in PANSS-totaalscore \geq 20% ten opzichte van de uitgangswaarde

Nota: Een negatieve verandering in score duidt op verbetering. LOCF = *last observation carried forward*.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van paliperidone na toediening van paliperidone is dosisproportioneel binnen het beschikbare dosisbereik.

Absorptie

Na een enkelvoudige dosis vertoont paliperidone een geleidelijke toename van de afgiftesnelheid, waardoor de plasmaconcentraties van paliperidone progressief toenemen en ongeveer 24 uur na toediening wordt de piekplasmaconcentratie (C_{max}) bereikt. Bij eenmaal daagse toediening van paliperidone worden de steady-state concentraties van paliperidone bij de meeste personen binnen 4-5 dagen bereikt.

Paliperidone is de actieve metaboliet van risperidon. De afgiftekenmerken van paliperidone tabletten met verlengde afgifte resulteren in minimale piek-dal fluctuaties in vergelijking met deze die waargenomen worden bij toediening van risperidon met onmiddellijke afgifte (fluctuatie-index 38% versus 125%).

De absolute orale biologische beschikbaarheid van paliperidone na toediening is 28% (90% BI van 23%-33%).

De toediening van paliperidone tabletten met verlengde afgifte met een standaard vetrijke/calorierijke maaltijd verhoogt de C_{max} en AUC van paliperidone met tot 50-60% vergeleken met de inname in nuchtere toestand.

Distributie

Paliperidone wordt snel verdeeld. Het apparente distributievolume bedraagt 487 L. De plasma-eiwitbinding van paliperidone is 74%. Het bindt voornamelijk aan α_1 -zuur glycoproteïne en albumine.

Biotransformatie en eliminatie

Een week na toediening van een eenmalige orale dosis van 1 mg ^{14}C -paliperidone met onmiddellijke afgifte, werd 59% van de dosis ongewijzigd in de urine uitgescheiden, wat erop wijst dat paliperidone niet uitgebreid wordt gemetaboliseerd in de lever. Ongeveer 80% van de toegediende radioactiviteit werd teruggevonden in de urine en 11% in de feces. *In vivo* werden vier metabole pathways geïdentificeerd, waarvan geen enkele verantwoordelijk was voor afbraak van meer dan 6,5% van de dosis: dealkylering, hydroxylering, dehydrogenatie en benzisoxazol splitsing. Hoewel *in vitro* studies een rol voor CYP2D6 en CYP3A4 in het metabolisme van paliperidone suggereerden, zijn er *in vivo* geen aanwijzingen dat deze iso-enzymen een belangrijke rol spelen in het metabolisme van paliperidone. Populatie farmacokinetische analyses toonden na toediening van paliperidone geen merkbare verschillen in de apparente klaring van paliperidone tussen snelle en trage metabolisierders van CYP2D6-substraten. *In vitro* studies met humane levermicrosomen toonden aan dat paliperidone het metabolisme van werkzame stoffen die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450 iso-enzymen, waaronder CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, en CYP3A5, niet aanzienlijk remt. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van paliperidone is ongeveer 23 uur.

In vitro studies hebben aangetoond dat paliperidone een P-gp-substraat is en in hoge concentraties een zwakke remmer van P-gp is. Er zijn geen *in vivo* gegevens beschikbaar en de klinische relevantie is niet bekend.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis

Paliperidone wordt niet uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. In een studie bij personen met matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse B), waren de plasmaconcentraties van vrij paliperidone vergelijkbaar met deze bij gezonde personen. Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C).

Nierfunctiestoornis

De eliminatie van paliperidone verminderde bij afnemende nierfunctie. De totale klaring van paliperidone was verminderd bij personen met een verminderde nierfunctie, met 32% bij milde nierfunctiestoornis (creatinineklaring [Cr Cl] = 50 tot < 80 mL/min), met 64% bij matige nierfunctiestoornis (CrCl = 30 tot < 50 mL/min) en met 71% bij ernstige nierfunctiestoornis (CrCl = < 30 mL/min). De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van paliperidone was 24, 40 en 51 uur bij personen met, respectievelijk, milde, matige en ernstige nierfunctiestoornis, vergeleken met 23 uur bij personen met een normale nierfunctie (CrCl ≥ 80 mL/min).

Ouderen

De gegevens van een farmacokinetische studie bij ouderen (≥ 65 jaar, n = 26) wezen erop dat de apparente steady-state klaring van paliperidone na toediening 20% lager was vergeleken met deze bij volwassen personen (18-45 jaar, n = 28). Er was echter geen merkbaar leeftijdsafhankelijk effect in de populatie farmacokinetische analyse bij personen met schizofrenie na correctie voor de leeftijd-gerelateerde afname van CrCl.

Adolescenten

De systemische blootstelling aan paliperidone bij adolescenten (15 jaar en ouder) was vergelijkbaar met deze bij volwassenen. Bij adolescenten met een gewicht < 51 kg werd een 23% hogere blootstelling waargenomen dan bij adolescenten met een gewicht ≥ 51 kg. De leeftijd alleen had geen invloed op de blootstelling aan paliperidone.

Ras

Een populatie farmacokinetische analyse gaf geen aanwijzingen van ras-gerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van paliperidone na toediening.

Geslacht

De apparente klaring van paliperidone na toediening is ongeveer 19% lager bij vrouwen dan bij mannen. Dit verschil is grotendeels te verklaren door verschillen in *lean body mass* (LBM) en creatinineklaring tussen mannen en vrouwen.

Rookgedrag

Op basis van *in vitro* studies met behulp van humane leverenzymen, is paliperidone geen substraat voor CYP1A2; roken zou bijgevolg geen effect hebben op de farmacokinetiek van paliperidone. Een populatie farmacokinetische analyse toonde bij rokers een iets lagere blootstelling aan paliperidone dan bij niet-rokers. Het verschil is echter wellicht niet klinisch relevant.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsstudies met herhaalde dosering van paliperidone bij ratten en honden toonden voornamelijk farmacologische effecten, zoals sedatie en prolactine-gemedieerde effecten op de borstklieren en de genitaliën. Paliperidone was niet teratogeen bij ratten en konijnen. In reproductiestudies bij ratten met risperidon, dat bij de rat en de mens in sterke mate wordt omgezet in paliperidone, werd een daling in het geboortegewicht en de overleving van de nakomelingen waargenomen. Andere dopamine-

agonisten veroorzaakten, bij toediening aan drachtige dieren, negatieve effecten op het leervermogen en de motorische ontwikkeling van de nakomelingen. Paliperidone was niet genotoxisch in een batterij van testen. In carcinogeniciteitsstudies met oraal risperidon bij ratten en muizen werd een toename waargenomen van hypofyse-adenomen (bij muizen), endocriene pancreasadenomen (bij ratten) en borstklieradenomen (bij beide soorten). Deze tumoren kunnen gerelateerd zijn aan langdurig dopamine-D₂-antagonisme en hyperprolactinemie. De relevantie van deze tumorgegevens bij knaagdieren voor het risico bij de mens is niet bekend.

In een 7 weken durende juveniele toxiciteitsstudie bij ratten die orale dosissen van paliperidone tot 2,5 mg/kg/dag kregen, wat overeenstemt met een blootstelling die ongeveer gelijk is aan de klinische blootstelling op basis van de AUC, werden geen effecten op de groei, de seksuele rijping en de reproductieve performantie waargenomen. Paliperidone verstoorde niet de neurologische gedragsontwikkeling bij mannetjes in doseringen tot 2,5 mg/kg/dag. Bij een dosis van 2,5 mg/kg/dag werd bij wijfjes een effect op het leervermogen en het geheugen waargenomen. Dit effect werd niet waargenomen na stopzetting van de behandeling. In een 40 weken durende juveniele toxiciteitsstudie bij honden met orale dosissen van risperidon (dat in hoge mate wordt omgezet in paliperidone) tot 5 mg/kg/dag, werden effecten op de seksuele rijping, de groei van de pijpbeenderen en de botdichtheid van de femur waargenomen vanaf 3-maal de klinische blootstelling op basis van de AUC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Macrogol
Butylhydroxytolueen
Povidon
Natriumchloride
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat
Rood ijzeroxide (E172)
Hydroxypropylcellulose
Celluloseacetaat

Tabletomhulling

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Talk
Propyleenglycol
Geel ijzeroxide (E172) – *alleen voor de 6 mg tabletten*
Rood ijzeroxide (E172) – *alleen voor de 9 mg tabletten*

Drukinkt

Schellak
Zwart ijzeroxide (E172)
Propyleenglycol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Geperforeerde eenheidsblisterverpakking (OPA/Alu/PVC//Alu): 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 98x1, 112x1 en 196x1 tabletten met verlengde afgifte in een doos.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

3 mg: BE529751
6 mg: BE529760
9 mg: BE529777

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04/05/2018.
Datum van verlenging van de vergunning: 10/05/2024.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de tekst: 11/2024.

Datum van laatste goedkeuring van de tekst: 11/2025.