

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paliperidon Krka 3 mg tabletten met verlengde afgifte
Paliperidon Krka 6 mg tabletten met verlengde afgifte
Paliperidon Krka 9 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte

3 mg: Witte tot grijs-witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met mogelijk een oneven oppervlak en bedrukt met het teken P3 aan de ene kant van de tablet. Diameter: ongeveer 9 mm.
6 mg: Bruin-geel, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met mogelijk een oneven oppervlak en bedrukt met het teken P6 aan de ene kant van de tablet. Diameter: ongeveer 9 mm.
9 mg: Gebroken roze, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met mogelijk een oneven oppervlak en bedrukt met het teken P9 aan de ene kant van de tablet. Diameter: ongeveer 9 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Paliperidon Krka is bestemd voor de behandeling van schizofrenie bij volwassenen en adolescenten van 15 jaar en ouder.

Paliperidon Krka is bestemd voor de behandeling van schizoaffectieve stoornis bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Schizofrenie (volwassenen)

De aanbevolen dosering van Paliperidon Krka voor de behandeling van schizofrenie bij volwassenen is 6 mg eenmaal daags, 's morgens in te nemen. Een dosistitratie bij aanvang van de behandeling is niet nodig. Sommige patiënten kunnen gebaat zijn bij lagere of hogere doseringen binnen het aanbevolen dosisbereik van 3 mg tot 12 mg eenmaal daags. De dosisaanpassing, indien aangewezen, mag uitsluitend plaatsvinden na klinische herevaluatie. Indien een dosisverhoging aangewezen is, wordt een toename van 3 mg per dag aanbevolen en deze dient in het algemeen over een interval van meer dan 5 dagen te gebeuren.

Schizoaffectieve stoornis (volwassenen)

De aanbevolen dosering van Paliperidon Krka voor de behandeling van schizoaffectieve stoornis bij

PI_Text050273 2	- Updated: 04.06.2024	Page 2 of 26
--------------------	-----------------------	--------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

volwassenen is 6 mg eenmaal daags, 's morgens in te nemen. Een dosistitratie bij aanvang van de behandeling is niet nodig. Sommige patiënten kunnen gebaat zijn bij hogere doseringen binnen het aanbevolen dosisbereik van 6 mg tot 12 mg eenmaal daags. De dosisaanpassing, indien aangewezen, mag uitsluitend plaatsvinden na klinische herevaluatie. Indien een dosisverhoging aangewezen is, wordt een toename van 3 mg per dag aanbevolen en deze dient in het algemeen over een interval van meer dan 4 dagen te gebeuren.

Overschakelen op andere antipsychotica

Er zijn geen systematisch verzamelde gegevens over specifieke patiënten die van Paliperidon Krka overschakelen naar andere antipsychotica. Door de verschillende farmacodynamische en farmacokinetische profielen van de antipsychotica onderling dient de overschakeling naar een ander antipsychoticum, indien medisch noodzakelijk, onder toezicht van een arts te gebeuren.

Ouderen

De aanbevolen doseringen voor oudere patiënten met een normale nierfunctie (≥ 80 ml/min) zijn hetzelfde als voor volwassenen met een normale nierfunctie. Omdat oudere patiënten echter een verminderde nierfunctie kunnen hebben, kan aanpassing van de dosis nodig zijn, afhankelijk van hun nierfunctie (zie Nierinsufficiëntie hieronder). Paliperidon Krka dient met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt bij ouderen met dementie met risicofactoren voor een CVA (zie rubriek 4.4). De veiligheid en werkzaamheid van Paliperidon Krka bij patiënten ouder dan 65 jaar met schizo-affectieve stoornis zijn niet onderzocht.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie hoeft de dosis niet te worden aangepast. Aangezien paliperidon niet is onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, is voorzichtigheid bij deze patiënten geboden.

Nierinsufficiëntie

Voor patiënten met een milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 50 tot < 80 ml/min), is de aanbevolen startdosis eenmaal daags 3 mg. Deze dosis kan verhoogd worden tot 6 mg eenmaal daags afhankelijk van de klinische respons en tolerantie.

Voor patiënten met een matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 10 tot < 50 ml/min), bedraagt de aanbevolen startdosis van paliperidon 3 mg om de andere dag, deze kan verhoogd worden tot eenmaal daags 3 mg na een klinische herevaluatie. Aangezien paliperidon niet is onderzocht bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 10 ml/min, wordt het gebruik bij deze patiënten niet aangeraden.

Pediatrische patiënten

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

Adolescenten die minder wegen dan 51 kg: de maximale aanbevolen dagelijkse dosis Paliperidon Krka is 6 mg.

Adolescenten die 51 kg of meer wegen: de maximale aanbevolen dagelijkse dosis Paliperidon Krka is 12 mg.

Indien aanpassing van de dosis is aangewezen, dient dit alleen te gebeuren na klinische herbeoordeling rekening houdend met de individuele behoefte van de patiënt. Als het nodig is de dosis te verhogen, worden verhogingen in stappen van 3 mg per dag aanbevolen. Deze verhogingen dienen in het algemeen plaats te vinden met intervallen van 5 of meer dagen. De veiligheid en werkzaamheid van

PI_Text050273 2	- Updated: 04.06.2024	Page 3 of 26
--------------------	-----------------------	--------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Paliperidon Krka bij de behandeling van schizofrenie bij adolescenten tussen 12 en 14 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan. Er is geen relevante toepassing van Paliperidon Krka bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Schizoaffectieve stoornis: de veiligheid en werkzaamheid van paliperidon bij de behandeling van schizoaffectieve stoornissen bij patiënten van 12 tot 17 jaar zijn niet onderzocht of vastgesteld. Er is geen relevante toepassing van Paliperidon Krka bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Andere bijzondere groepen

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

Wijze van toediening

Paliperidon Krka dient oraal te worden ingenomen. Paliperidon Krka dient in zijn geheel te worden doorgeslikt met een vloeistof, en mag niet worden gekauwd, gebroken of geplet. De werkzame stof bevindt zich binnen een niet-absorbeerbaar omhulsel, dat zo is ontworpen dat de werkzame stof met gereguleerde snelheid wordt afgegeven. Het omhulsel wordt samen met onoplosbare bestanddelen uit het binnenste van de tablet uit het lichaam verwijderd; patiënten hoeven zich geen zorgen te maken als ze in hun ontlasting iets opmerken dat eruit ziet als een tablet.

De inname van Paliperidon Krka dient te worden afgestemd op de voedselinname (zie rubriek 5.2). De patiënt dient instructie te krijgen om Paliperidon Krka ofwel altijd op de nuchtere maag te nemen ofwel altijd bij het ontbijt in te nemen, en niet inname op de nuchtere maag met inname na voedsel af te wisselen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, 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 worden behandeld met paliperidon moeten zorgvuldig worden opgevolgd voor een mogelijke omschakeling van manische naar depressieve symptomen.

QT-interval

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

Maligne neurolepticasyndroom

Optreden van het maligne neurolepticasyndroom, dat wordt gekenmerkt door hyperthermie, spierstijfheid, instabiliteit van het autonome zenuwstelsel, veranderd bewustzijn en verhoogde serum-creatinefosfokinasespiegels, is gemeld bij gebruik van paliperidon. Andere mogelijke klinische symptomen zijn myoglobulinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen. Als een patiënt tekenen of symptomen ontwikkelt die op het maligne neurolepticasyndroom wijzen, dienen alle antipsychotica, ook, Paliperidon Krka te worden gestaakt.

Tardieve dyskinesie/extrapiramidale symptomen

Dopaminereceptor-antagonisten worden geassocieerd met de inductie van tardieve dyskinesie, dat wordt gekenmerkt door regelmatige, onwillekeurige bewegingen, voornamelijk van de tong en/of het

PI_Text050273 2	- Updated: 04.06.2024	Page 4 of 26
--------------------	-----------------------	--------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

gezicht. Als tekenen of symptomen van tardieve dyskinesie zich voordoen, dient men te overwegen het gebruik van alle antipsychotica, inclusief Paliperidon Krka, te staken.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die beide, psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) en paliperidon gelijktijdig krijgen, omdat extrapiramidale symptomen kunnen optreden bij het aanpassen van één of beide geneesmiddelen. Geleidelijke stopzetting van de behandeling met stimulantia wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Leukopenie, neutropenie en agranulocytose

Bij antipsychotica, waaronder paliperidon, zijn gevallen van leukopenie, neutropenie en agranulocytose gemeld. Agranulocytose is zeer zelden gemeld (< 1/10.000 patiënten) tijdens de post-marketing geneesmiddelenbewaking. Patiënten met een voorgeschiedenis van een klinisch significant laag aantal witte bloedcellen (WBC) of een geneesmiddelgeïnduceerde leukopenie/neutropenie dienen tijdens de eerste paar maanden van de behandeling regelmatig gecontroleerd te worden en stoppen met paliperidon dient te worden overwogen bij het eerste teken van een klinisch significante afname in WBC in afwezigheid van andere oorzakelijke factoren. Patiënten met klinisch significante neutropenie dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op koorts of andere symptomen of tekenen van infectie en dienen direct te worden behandeld als dergelijke symptomen of tekenen zich voordoen. Patiënten met ernstige neutropenie (absoluut aantal neutrofielen < 1 X 10⁹/L) moeten stoppen met paliperidon en hun aantal WBC laten controleren tot herstel ervan.

Hyperglykemie en diabetes mellitus

Hyperglykemie, diabetes mellitus en verergering van reeds bestaande diabetes zijn tijdens behandeling met paliperidon gemeld. In sommige gevallen is een voorafgaande verhoging van het lichaamsgewicht gemeld, wat een predisponerende factor zou kunnen zijn. Een associatie met ketoacidose is zeer zelden gemeld en met diabetisch coma zelden. Conform de gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, wordt gepaste klinische opvolging aanbevolen. Patiënten behandeld met een atypisch antipsychoticum, waaronder paliperidon, dienen te worden gecontroleerd op symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus moeten regelmatig gecontroleerd worden op verslechtering van de glucoseregulering.

Gewichtstoename

Bij het gebruik van paliperidon is aanzienlijke gewichtstoename gemeld. Het gewicht moet regelmatig worden gecontroleerd.

Hyperprolactinemie

Onderzoek met weefselkweek suggereert dat celgroei in humane borsttumoren kan worden gestimuleerd door prolactine. Hoewel klinische en epidemiologische studies tot op heden geen duidelijk verband hebben aangetoond met de toediening van antipsychotica, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een relevante medische voorgeschiedenis. Paliperidon moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met mogelijke prolactineafhankelijke tumoren.

Orthostatische hypotensie

Door de alfablokkerende eigenschappen kan paliperidon orthostatische hypotensie induceren bij bepaalde patiënten.

Uit gepoolde gegevens van drie placebogecontroleerde studies met een duur van zes weken en een vaste dosis paliperidon (3, 6, 9 en 12 mg) werd orthostatische hypotensie gemeld door 2,5% van de patiënten die met paliperidon werden behandeld, in vergelijking met 0,8% bij de patiënten die met placebo werden behandeld. Paliperidon dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende hartvaatziekte (bijvoorbeeld hartfalen, myocardinfarct of ischemie, geleidingsstoornissen), cerebrovasculaire aandoeningen of predisponerende factoren voor hypotensie

PI_Text050273 2	- Updated: 04.06.2024	Page 5 of 26
--------------------	-----------------------	--------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

(bijv. dehydratie en hypovolemie).

Convulsies

Paliperidon dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van convulsies, of die andere aandoeningen hebben die de drempel voor epileptische aanvallen kunnen verlagen.

Mogelijke gastro-intestinale obstructie

Omdat de Paliperidon Krka-tabletten niet vervormbaar zijn en in het maag-darmstelsel niet aanzienlijk van vorm veranderen, mag dit geneesmiddel doorgaans niet worden gegeven aan patiënten met een vooraf bestaande ernstige (pathologische of iatrogene) vernauwing van het maag-darmstelsel of bij patiënten met dysfagie of met ernstige slikproblemen. Er zijn zeldzame meldingen geweest van symptomen van obstructie bij patiënten met bekende stricturen als gevolg van de inname van geneesmiddelen in niet-vervormbare formuleringen met verlengde afgifte. Door deze formulering voor gereguleerde afgifte dient Paliperidon Krka alleen te worden gebruikt bij patiënten die de tablet in zijn geheel kunnen doorslikken.

Aandoeningen met een verkorte maag-darmtransit

Bij aandoeningen waarbij de maag-darmtransit verkort is, bijvoorbeeld bij ziekten die gepaard gaan met ernstige chronische diarree, kan de absorptie van paliperidon verminderd zijn.

Nierinsufficiëntie

De plasmaconcentraties van paliperidon zijn verhoogd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Daarom kan bij sommige patiënten een dosisaanpassing noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2 en 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een creatinineklaring lager dan 10 ml/min. Paliperidon mag niet worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 10 ml/min.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Indien paliperidon bij deze patiënten wordt gebruikt, is voorzichtigheid geboden.

Ouderen met dementie

Paliperidon is niet onderzocht bij oudere patiënten met dementie. Er wordt verondersteld dat de ervaring met risperidon eveneens van toepassing is voor paliperidon.

Algehele mortaliteit

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

Cerebrovasculaire bijwerkingen

In gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische studies met sommige atypische antipsychotica waaronder risperidon, aripiprazol en olanzapine bij patiënten met dementie werd een ongeveer drievoudig verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen gezien. Het mechanisme dat leidt tot dit verhoogde risico is niet bekend. Paliperidon dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten met dementie die risicofactoren vertonen voor een beroerte.

Ziekte van Parkinson en Lewy-body-dementie

Artsen dienen de risico's tegen de voordelen af te wegen als ze paliperidon voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson en met Lewy-body-dementie, aangezien er bij beide groepen

PI_Text050273 2	- Updated: 04.06.2024	Page 6 of 26
--------------------	-----------------------	--------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

patiënten een verhoogd risico voor het maligne neurolepticasyndroom en een verhoogde gevoeligheid voor antipsychotica kan bestaan. Deze verhoogde gevoeligheid kan zich, naast de extrapiramidale symptomen, ook uiten als verwarring, verminderd bewustzijn of verlaagde waakzaamheid, of een instabiele houding waarbij de patiënt veel valt.

Priapisme

Van antipsychotica met alfa-adrenerge blokkerende effecten (waaronder risperidon) is gemeld dat ze priapisme kunnen induceren. Tijdens postmarketing-surveillance is ook met paliperidon, dat de actieve metabooliet van risperidon is, priapisme gemeld. Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat ze met spoed medische hulp moeten inroepen als priapisme niet binnen 3-4 uur over is.

Regulering van de lichaamstemperatuur

Bij antipsychotica wordt een verstoring gezien in het vermogen van het lichaam om de lichaamstemperatuur te verlagen. De nodige voorzorg wordt aanbevolen als paliperidon wordt voorgeschreven aan patiënten bij wie de lichaamstemperatuur onder bepaalde omstandigheden verhoogd kan zijn, zoals zware fysieke inspanning, blootstelling aan extreem hoge temperaturen, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met anticholinerge activiteit of dehydratie.

Veneuze trombo-embolie

Met het gebruik van antipsychotica zijn gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) gemeld. Aangezien patiënten die met antipsychotica worden behandeld vaak verworven risicofactoren voor VTE hebben, moeten alle mogelijke risicofactoren voor VTE voor en tijdens behandeling met paliperidon worden geïdentificeerd en dienen preventieve maatregelen te worden genomen.

Anti-emetisch effect

In preklinisch onderzoek met paliperidon werd een anti-emetisch effect waargenomen. Wanneer dit effect bij mensen optreedt, kan het de symptomen en signalen van overdosering met bepaalde geneesmiddelen, of aandoeningen zoals darmobstructie, het syndroom van Reye en een hersentumor maskeren.

Pediatrische patiënten

Het sedatieve effect van paliperidon dient bij deze populatie nauwgezet te worden gemonitord. De impact van sedatie op de patiënt kan gunstiger worden door het tijdstip van inname van paliperidon te veranderen.

Regelmatige klinische beoordeling van de endocrinologische status dient te worden overwogen vanwege de mogelijke effecten van langdurige hyperprolactinemie op de groei en de seksuele rijping bij adolescenten. Hierbij hoort onder andere beoordeling van lengte, gewicht, seksuele rijping, monitoren van menstruatie en andere mogelijke prolactinegerelateerde effecten.

Ook dient tijdens de behandeling met paliperidon regelmatig onderzoek naar extrapiramidale symptomen en andere bewegingsstoornissen uitgevoerd te worden.

Zie rubriek 4.2 voor specifieke aanbevelingen voor de dosering bij pediatrische patiënten.

Intraoperatief Floppy Iris-Syndroom

Tijdens cataractoperaties bij patiënten die werden behandeld met geneesmiddelen met een anti-alfa-1a-adrenerg effect, zoals paliperidon, 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 eerder gebruik van geneesmiddelen met een anti-alfa-1a-adrenerg effect dient voorafgaand aan de operatie aan de

PI_Text050273 2	- Updated: 04.06.2024	Page 7 of 26
--------------------	-----------------------	--------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

oogchirurg bekend te worden gemaakt. Het mogelijke voordeel van het stoppen met alfa-1-blokkerende therapie voorafgaand aan de cataractoperatie is niet vastgesteld en moet worden afgewogen tegen het risico van het stoppen met de antipsychotische therapie.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Men dient voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van paliperidon in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval kunnen verlengen, zoals klasse-IA-antiarrhythmica (bijv. kinidine, disopyramide) en klasse-III-antiarrhythmica (bijv. amiodarone, sotalol), bepaalde antihistaminica, enkele andere antipsychotica en bepaalde middelen tegen malaria (bijv. mefloquine).

Mogelijke effecten van paliperidon op andere geneesmiddelen

Paliperidon veroorzaakt hoogstwaarschijnlijk geen klinisch belangrijke farmacokinetische interacties met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom-P-450 iso-enzymen. *In vitro*-studies duiden erop dat paliperidon geen CYP1A2-activiteit induceert.

Aangezien paliperidon primair een effect heeft op het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.8), dient men voorzichtig te zijn om paliperidon te gebruiken in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen bijv. anxiolytica, de meeste antipsychotica, hypnotica, opioïden, enz. of alcohol.

Paliperidon kan het effect van levodopa en andere dopamine-agonisten tegenwerken. Als deze combinatie noodzakelijk blijkt, in het bijzonder bij patiënten met een terminaal stadium van de ziekte van Parkinson, dient van beide behandelingen de laagste effectieve dosis te worden voorgeschreven.

Aangezien paliperidon orthostatische hypotensie kan induceren (zie rubriek 4.4), kan een versterkt effect optreden als paliperidon wordt toegediend in combinatie met andere geneesmiddelen met een vergelijkbaar effect bijv. andere antipsychotica, tricyclische antidepressiva.

Voorzichtigheid wordt aangeraden wanneer paliperidon in combinatie gebruikt wordt met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de drempel tot epileptische aanvallen kunnen verlagen (zoals fenothiazines of butyrofenonen, clozapine, tricyclische antidepressiva of SSRI's, tramadol, mefloquine, enz.).

Er werd geen interactiestudie tussen paliperidon en lithium uitgevoerd; het is echter onwaarschijnlijk dat zich een farmacokinetische interactie voordoet.

Gelijktijdige toediening van paliperidon 12 mg eenmaal daags met valproaat seminatrium tabletten met verlengde afgifte (500 mg tot 2000 mg eenmaal daags) had geen effect op de *steady-state* farmacokinetische eigenschappen van valproaat. Gelijktijdige toediening van paliperidon met valproaat seminatrium tabletten met verlengde afgifte verhoogde de blootstelling aan paliperidon (zie hieronder).

Mogelijke effecten van andere geneesmiddelen op paliperidon

Uit *in vitro*-studies blijkt dat CYP2D6 en CYP3A4 mogelijk minimaal betrokken zijn bij het metabolisme van paliperidon, maar er zijn geen aanwijzingen (noch *in vitro*, noch *in vivo*) dat deze iso-enzymen een belangrijke rol spelen bij de afbraak van paliperidon. Bij gelijktijdige toediening van paliperidon met paroxetine, een krachtige CYP2D6-remmer, werd geen klinisch significant effect gezien op de farmacokinetiek van paliperidon. *In vitro*-studies hebben aangetoond dat paliperidon een

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

P-glycoproteïne (P-gp)-substraat is.

De gelijktijdige toediening van paliperidon eenmaal daags met 200 mg carbamazepine tweemaal daags veroorzaakte een daling van ongeveer 37% in de gemiddelde ‘steady-state’ C_{max} en AUC van paliperidon. Deze daling wordt in belangrijke mate veroorzaakt door een toename van de renale klaring van paliperidon met 35% die waarschijnlijk het gevolg is van inductie van het renale P-gp door carbamazepine. Een kleine afname van de hoeveelheid onveranderd actief bestanddeel die via de urine wordt uitgescheiden, wijst erop dat er een beperkt effect op het CYP-metabolisme of de biologische beschikbaarheid van paliperidon optreedt bij gelijktijdige inname van carbamazepine. Grotere dalingen in de plasmaconcentraties van paliperidon zouden zich kunnen voordoen bij hogere doseringen carbamazepine. Bij het opstarten van carbamazepine dient de dosis van paliperidon opnieuw te worden geëvalueerd en zonodig te worden verhoogd. Anderzijds dient bij het stopzetten van een behandeling met carbamazepine de dosis van paliperidon eveneens opnieuw te worden geëvalueerd en zonodig te worden verlaagd. Het duurt 2 tot 3 weken voordat volledige inductie optreedt en bij stopzetting van het inducerend geneesmiddel verdwijnt het inducerend effect in een vergelijkbare periode. Andere geneesmiddelen of kruiden die inducerend werken, bijv. rifampicine en Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*), kunnen een vergelijkbaar effect op paliperidon hebben.

Geneesmiddelen die de maag-darmtransit verkorten, kunnen de absorptie van paliperidon beïnvloeden, bijv. metoclopramide.

Gelijktijdige toediening van één dosis paliperidon 12 mg met valproaat seminatrium 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 paliperidon. Als paliperidon, na klinische beoordeling, gelijktijdig met valproaat wordt toegediend, moet een dosisverlaging van paliperidon worden overwogen.

Gelijktijdig gebruik van paliperidon met risperidon

Gelijktijdig gebruik van paliperidon met oraal risperidon wordt niet aangeraden aangezien paliperidon de actieve metaboliet is van risperidon en de combinatie van deze twee kan leiden tot een bijkomende blootstelling aan paliperidon.

Gelijktijdig gebruik van paliperidon met psychostimulantia

Het gecombineerde gebruik van psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) met paliperidon kan leiden tot extrapiramidale symptomen na verandering van 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 paliperidon tijdens de zwangerschap. Paliperidon bleek niet teratogeen in studies bij dieren, maar er werden andere vormen van reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder paliperidon), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd. Paliperidon dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Als het nodig is om tijdens de zwangerschap te stoppen met de medicatie, dient dit niet plotseling te gebeuren.

Borstvoeding

Wanneer een therapeutische dosis wordt toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft, wordt

PI_Text050273 2	- Updated: 04.06.2024	Page 9 of 26
--------------------	-----------------------	--------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

paliperidon in die mate in de moedermelk uitgescheiden dat effecten op het kind waarschijnlijk zijn. Paliperidon dient niet te 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

Paliperidon kan geringe of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen als gevolg van mogelijke effecten op het zenuwstelsel en het gezichtsvermogen (zie rubriek 4.8). Daarom dienen patiënten het advies te krijgen niet te rijden of machines te bedienen totdat bekend is hoe zij reageren op paliperidon.

4.8 Bijwerkingen

Volwassenen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen die in klinische studies bij volwassenen werden gemeld, zijn hoofdpijn, insomnie, sedatie/somnolentie, parkinsonisme, acathisie, tachycardie, tremor, dystonie, bovensteluchtweginfectie, angst, duizeligheid, gewicht verhoogd, nausea, agitatie, constipatie, braken, vermoeidheid, depressie, dyspepsie, diarree, droge mond, tandpijn, musculoskeletale pijn, hypertensie, asthenie, rugpijn, elektrocardiogram QT verlengd en hoesten.

De volgende bijwerkingen bleken dosisgerelateerd te zijn: hoofdpijn, sedatie/somnolentie, parkinsonisme, acathisie, tachycardie, dystonie, duizeligheid, tremor, bovensteluchtweginfectie, dyspepsie en musculoskeletale pijn.

In de studies naar schizoaffectieve stoornis had in de totale paliperidon-dosisgroep een hoger percentage patiënten die tegelijkertijd werden behandeld met een antidepressivum of stemmingsstabilisator bijwerkingen dan patiënten die alleen paliperidon kregen.

Tabel met bijwerkingen

Hieronder worden alle bijwerkingen weergegeven die in klinische studies en tijdens postmarketing-ervaring met paliperidon zijn gemeld, waarbij de frequentie categorie wordt geschat op basis van klinisch onderzoek met paliperidon bij volwassenen. De volgende termen en frequenties worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep, worden de bijwerkingen voorgesteld in afnemende graad van ernst.

Systeem/orgaan- klasses	Bijwerking				
	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		bronchitis, infectie van de bovenste luchtwegen, sinusitis, urinewegin	pneumonie, luchtweginfectie, cystitis, oorinfectie, tonsillitis	ooginfectie, onychomycose, cellulitis, acarodermatitis	

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

		fectie, influenza			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			aantal witte bloedcellen verlaagd, trombocytopenie, anemie, hematocriet verlaagd	agranulocytosec, neutropenie, eosinofielentelling verhoogd	
Immuunsysteem-aandoeningen				anafylactische reactie, overgevoeligheid	
Endocriene aandoeningen			hyperprolactinemie ^a	antidiuretisch hormoonsecretiedeficiëntie ^c , glucose in urine	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		gewichtstoename, gestimuleerde eetlust, gewicht verlaagd, verminderde eetlust	diabetes mellitusd, hyperglykemie, taille-ontrek toegenomen, anorexie, bloed triglyceriden verhoogd	waterintoxicatie, diabetische ketoacidosec, hypoglykemie, polydipsie, bloed cholesterol verhoogd	hyperinsulinemie
Psychische stoornissen	insomnia ^e	manie, agitatie, depressie, angst	slaapstoornis, verwarde toestand, verminderd libido, anorgasmie, zenuwachtigheid, nachtmerrie	catatonie, slaapwandelen, afgestompt affect	
Zenuwstelselaandoeningen	parkinsonisme ^b , acathisie ^b , sedatie/somnolentie, hoofdpijn	dystonie ^b , duizeligheid, dyskinesie ^b , tremor ^b	tardieve dyskinesie, convulsie, syncope, psychomotorische hyperactiviteit, orthostatische hypotensie, aandachtsstoornis, dysartrie, dysgeusie, hypoesthesie, paresthesie	maligne neuroleptica-syndroom, cerebrale ischemie, niet-reagerend op prikkels ^c , bewustzijnsverlies, verminderd bewustzijn ^c , diabetisch coma ^c evenwichtsstoornis, coördinatie afwijkend, titubatie van het hoofd ^c	
Oogaandoeningen		gezichtsvermogen wazig	fotofobie, conjunctivitis, droog oog	glaucoom, oogbewegingsafwijking ^c oogrollen ^c , traanproductie verhoogd, oculaire hyperemie	
Evenwichtsorganen- en ooraandoeningen			vertigo, tinnitus, oorpijn		

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Hartaandoeningen		atrioventriculaire blokkade, geleidingsstoornis, elektrocardiogram QT verlengd, bradycardie, tachycardie	sinusaritmie, elektrocardiogram abnormaal, hartkloppingen	atriumfibrillatie, posturele orthostatische tachycardie-syndroom ^c	
Bloedvataandoeningen		orthostatische hypotensie, hypertensie	hypotensie	longembolie, veneuze trombose, ischemie, overmatig blozen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		faryngolaryngeale pijn, hoest, neuscongestie	dyspneu, piepen, bloedneus	slaapapneu-syndroom, hyperventilatie, aspiratiepneumonie, luchtwegcongestie, dysfonie	longstuwings
Maagdarmstelselaandoeningen		abdominale pijn, abdominale ongemak, braken, nausea, constipatie, diarree, dyspepsie, droge mond, tandpijn	gezwollen tong, gastro-enteritis, dysfagie, flatulentie	pancreatitis ^c , intestinale obstructie, ileus, fecale incontinentie, fecaloom ^c , cheilitis	
Lever- en gelaandoeningen		transaminasen verhoogd	gamma-glutamyltransferase verhoogd, leverenzym verhoogd	geelzucht	
Huid- en onderhuidaandoeningen		pruritus, rash	urticaria, alopecia, eczeem, acne	angio-oedeem, geneesmiddelen-eruptie ^c , hyperkeratose, droge huid, erytheem, huidverkleuring, seborroïsche dermatitis, hoofdroos	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		musculoskeletale pijn, rugpijn,	bloed creatinefosfokinase verhoogd, spierspasmen,	rabdomyolyse ^c , houding afwijkend ^c	

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

		artralgie	gewrichtsstijfheid, gewrichtszwelling, spierzwakte, nekpijn		
Nier- en urinewegaandoeningen			urine-incontinentie, pollakisurie, urineretentie, dysurie		
Zwangerschappernatale periode en puerperium				neonataal onttrekkingssyndroom (zie rubriek 4.6) ^c	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		amenorroe	erectiestoornissen, ejaculatiestoornissen, menstruatiestoornis ^c , galactorroe, seksuele disfunctie, pijn in de borsten, gevoelige borsten	priapisme ^c , uitstel van menstruatie ^c , gynaecomastie, bloedaandrang in de borsten, borstvergroting ^c , borstuitvloed, vaginale afscheiding	
Algemene aandoeningen		pyrexie, asthenie, vermoeidheid	gezichtsoedeem, oedeeme, koude rillingen, lichaamstemperatuur verhoogd, gangafwijking, dorst, borstkaspijn, ongemak op de borst, malaise	hypothermie ^c , lichaamstemperatuur verlaagd ^c , geneesmiddelonttrekkingssyndroom ^c , induratie ^c	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			vallen		

^a Zie 'Hyperprolactinemie' hieronder.

^b Zie 'Extrapiramidale symptomen' hieronder.

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

^d In placebocontroleerde *pivotal* studies werd diabetes mellitus gemeld bij 0,05% van de met paliperidon behandelde personen, tegenover 0% in de placebogroep. De totale incidentie uit alle klinische studies was 0,14% bij alle personen behandeld met paliperidon.

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

Bijwerkingen gezien bij formuleringen op basis van risperidon

Aangezien paliperidon de actieve metabooliet is van risperidon zijn de bijwerkingenprofielen van deze

PI_Text050273 2	- Updated: 04.06.2024	Page 13 of 26
--------------------	-----------------------	---------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

stoffen (waaronder zowel de orale als de injectieformuleringen) relevant voor elkaar. Naast de bovengenoemde bijwerkingen werden de volgende bijwerkingen waargenomen bij het gebruik van producten op basis van risperidon en kan verwacht worden dat ze ook optreden bij paliperidon.

Psychische stoornissen: slaap gerelateerde eetstoornis

Zenuwstelselaandoeningen: cerebrovasculaire aandoening

Oogaandoeningen: floppy iris-syndroom (intraoperatief)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: ratelgeluiden

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Extrapiramidale symptomen (EPS)

In klinische studies naar schizofrenie werd er geen verschil waargenomen tussen placebo en de doseringen van 3 en 6 mg van paliperidon. Bij de twee hogere doseringen van paliperidon (9 en 12 mg) werd een dosisafhankelijkheid voor EPS gezien. In de studies naar schizoaffectieve stoornis werd in alle dosisgroepen een hogere EPS-frequentie waargenomen dan placebo zonder een duidelijke dosisrelatie.

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, stijve spieren, parkinsonachtige gang en abnormale glabellareflex, parkinsonachtige rusttremor), acathisie (omvat acathisie, rusteloosheid, hyperkinesie en restless leg-syndroom), dyskinesie (dyskinesie, spiertrekkingen, choreoathetose, athetose en myoclonus), dystonie (omvat dystonie, hypertonie, torticollis, onwillekeurige spiersamentrekkingen, spiercontracturen, blefarospasme, oculogyratie, tongverlamming, gezichtsspasme, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, orofaryngeaal spasme, pleurothotonus, tongspasme en trismus) en tremor. Er moet opgemerkt worden dat een breder spectrum aan symptomen wordt vermeld die niet noodzakelijkerwijs extrapiramidaal van oorsprong zijn.

Gewichtstoename

In klinische studies naar schizofrenie werden de percentages deelnemers vergeleken die $\geq 7\%$ gewichtstoename hadden (het criterium voor gewichtstoename). Hieruit bleek dat de incidentie van gewichtstoename bij de doseringen 3 en 6 mg paliperidon vergelijkbaar was met placebo, en de incidentie van gewichtstoename bij de doseringen 9 mg en 12 mg paliperidon bleek hoger te zijn in vergelijking met placebo.

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

Hyperprolactinemie

In klinische studies naar schizofrenie werd bij 67% van de patiënten die behandeld werden met paliperidon een toename in serumprolactine waargenomen. Bijwerkingen die mogelijk duiden op een verhoogde prolactinespiegel (bijv. amenorroe, galactorroe, menstruatiestoornissen, gynaecomastie) werden bij 2% van de patiënten gemeld. De maximaal gemiddelde toename van de prolactineconcentratie in het serum werd in het algemeen gezien op de 15de dag van de behandeling, maar bleef op het einde van de studie boven de uitgangswaarde.

Klasse-effecten

QT-verlenging, ventriculaire aritmieën (ventrikelfibrilleren, ventrikeltachycardie), plotse

PI_Text050273 2	- Updated: 04.06.2024	Page 14 of 26
--------------------	-----------------------	---------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

onverklaarbare dood, hartstilstand en ‘torsade de pointes’ kunnen bij gebruik van antipsychotica optreden. Met het gebruik van antipsychotica zijn er gevallen gemeld van veneuze trombo-embolie, waaronder gevallen van longembolie en diep-veneuze trombose – frequentie niet bekend.

Paliperidon is de actieve metabooliet van risperidon. Het veiligheidsprofiel van risperidon kan van toepassing zijn.

Ouderen

In een studie bij oudere patiënten met schizofrenie bleek het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat van niet-ouderen. Paliperidon is niet onderzocht bij ouderen met dementie. In klinische studies met enkele andere atypische antipsychotica zijn verhoogde risico's gemeld op overlijden en cerebrovasculaire accidenten (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In één kortdurende en twee langerdurende studies met paliperidon tabletten met verlengde afgifte, uitgevoerd bij adolescenten van 12 jaar en ouder met schizofrenie, was het algemene veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat wat bij volwassenen werd gezien. In de gegevens van de samengevoegde ‘adolescente schizofreniepopulatie’ (12 jaar en ouder, n=545) die waren blootgesteld aan paliperidon waren de frequentie en de aard van de bijwerkingen hetzelfde als bij volwassenen, met uitzondering van de volgende bijwerkingen die vaker werden gemeld bij adolescenten die paliperidon ontvingen dan bij volwassenen die paliperidon ontvingen (en vaker dan bij placebo): sedatie/somnolentie, parkinsonisme, gewichtstoename, bovensteluchtweginfectie, acathisie en tremor werden zeer vaak ($\geq 1/10$) gemeld bij adolescenten; abdominale pijn, galactorroe, gynaecomastie, acne, dysarthrie, gastro-enteritis, epistaxis, oorinfectie, bloedtriglyceriden verhoogd en vertigo werden vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) gemeld bij adolescenten.

Extrapiramidale symptomen (EPS)

In de kortdurende, placebogecontroleerde studie met vaste dosering bij adolescenten was de incidentie van EPS met alle doseringen van paliperidon hoger dan met placebo, met een hogere frequentie van EPS bij hogere doseringen. Over het geheel van de studies bij adolescenten kwam EPS - bij alle doseringen van paliperidon bij adolescenten meer voor dan bij volwassenen.

Gewichtstoename

In de kortdurende, placebogecontroleerde studie met vaste dosering bij adolescenten had een hoger percentage van de personen behandeld met paliperidon (6-19%, afhankelijk van de dosering) een gewichtstoename van $\geq 7\%$ in vergelijking met de personen die placebo hadden gekregen (2%). Er was geen duidelijke relatie met de dosis. In de lange, 2 jaar durende studie meldden de personen die zowel tijdens de dubbelblinde als tijdens de open-labelstudie aan paliperidon waren blootgesteld een bescheiden gewichtstoename (4,9 kg).

Bij adolescenten dient de gewichtstoename te worden afgemeten aan de verwachte gewichtstoename bij normale groei.

Prolactine

In de tot 2 jaar durende studie met open-labelbehandeling met paliperidon bij adolescenten met schizofrenie traden bij 48% van de vrouwen en bij 60% van de mannen verhoogde serumconcentraties van prolactine op. Bijwerkingen die mogelijk wijzen op verhoging van de prolactineconcentratie (bijv. amenorroe, galactorroe, menstruatiestoornissen, gynaecomastie) werden over het geheel gemeld bij 9,3% van de personen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

PI_Text050273 2	- Updated: 04.06.2024	Page 15 of 26
--------------------	-----------------------	---------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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:

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 gekende effecten van paliperidon, d.w.z. sufheid en sedatie, tachycardie en hypotensie, QT-verlenging en extrapiramidale symptomen. Torsade de pointes en ventriculaire fibrillatie zijn gemeld in verband met overdosering. Bij acute overdosering moet men rekening houden met de mogelijkheid dat er meerdere geneesmiddelen bij betrokken zijn.

Bij de keuze van de vereiste behandeling en het herstel dient men rekening te houden met de verlengde afgifte van het geneesmiddel. Er bestaat geen specifiek antidotum tegen paliperidon. Er dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen. Zorg ervoor dat de luchtwegen vrij zijn en vrij blijven en dat de betrokkene voldoende zuurstof inademt. Onmiddellijk dient cardiovasculair onderzoek plaats te vinden bestaande uit een continue opvolging van mogelijke aritmieën door middel van ECG. Voor de behandeling van hypotensie en circulatoire collaps dienen geschikte maatregelen te worden genomen zoals intraveneuze toediening van vloeistof en/of sympathomimetica. Toedienen van geactiveerde kool met een laxermiddel dient overwogen te worden. Bij ernstige extrapiramidale symptomen dienen anticholinergica te worden toegediend. De patiënt dient onder strikt medisch toezicht en opvolging te blijven tot hij hersteld is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Paliperidon Krka bevat een racemisch mengsel van (+)- en (-)-paliperidon.

Werkingsmechanisme

Paliperidon is een selectieve antagonist van monoamine effecten, met farmacologische eigenschappen die verschillen van de klassieke neuroleptica. Paliperidon bindt sterk aan de serotonerge 5-HT₂- en dopaminerge D₂-receptoren. Paliperidon blokkeert ook de alfa₁-adrenerge receptoren en in iets mindere mate de H₁-histaminerge en alfa₂-adrenerge receptoren. De farmacologische activiteit van de (+)- en (-)-paliperidon-enantiomeren zijn kwalitatief en kwantitatief vergelijkbaar.

Paliperidon bindt niet aan cholinerge receptoren. Hoewel paliperidon een sterke D₂-antagonist is, wat voor zover bekend de positieve symptomen van schizofrenie verlicht, veroorzaakt het in mindere mate katalepsie en vermindering van de motorische functies dan de klassieke neuroleptica. Het dominante serotonine-antagonisme van paliperidon kan de neiging tot het veroorzaken van extrapiramidale bijwerkingen verminderen.

Klinische werkzaamheid

PI_Text050273 2	- Updated: 04.06.2024	Page 16 of 26
--------------------	-----------------------	---------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Schizofrenie

De werkzaamheid van paliperidon bij de behandeling van schizofrenie werd vastgesteld in drie multicentrische, placebogecontroleerde, dubbelblinde studies van 6 weken bij personen met DSM-IV-criteria voor schizofrenie. De doseringen van paliperidon liepen in de drie studies uiteen, maar varieerden van 3 tot 15 mg eenmaal daags. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de afname van de totale score op de 'Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)', zoals in de onderstaande tabel wordt weergegeven. De PANSS is een gevalideerde, uit meerdere items bestaande schaal met vijf factoren om positieve symptomen, negatieve symptomen, gedesorganiseerd denken, ongecontroleerde vijandigheid/opwinding en angst/depressie te evalueren. Alle onderzochte doseringen van paliperidon onderscheiden zich van placebo op dag 4 ($p < 0,05$). De vooraf bepaalde secundaire eindpunten omvatten de 'Personal and Social Performance (PSP)'-schaal en de 'Clinical Global Impression - Severity (CGI-S)'-schaal. In alle drie de studies bleek paliperidon 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.

Schizofreniestudies: Totaalscore op de 'Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)' voor schizofrenie - Verandering van uitgangswaarde tot eindpunt-LOCF voor de Studies R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 en R076477-SCH-305: Intent-to-Treat Analyse Set					
	Placebo	Paliperidon 3 mg	Paliperidon 6 mg	Paliperidon 9 mg	Paliperidon 12 mg
R076477-SCH-303	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Gemiddeld bij 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)			<0,001	<0,001	<0,001
Vershil 'LS Means' (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
R076477-SCH-304	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Gemiddeld bij uitgangswaarde (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Gemiddelde verandering (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
P-waarde (vs, Placebo)			0,006		<0,001
Vershil 'LS Means' (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
R076477-SCH-305	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Gemiddeld bij uitgangswaarde (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Gemiddelde verandering (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
P-waarde (vs, Placebo)		<0,001		<0,001	
Verschi LS Means (SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

N.B.: Een negatieve verandering van de score duidt op verbetering. Bij alle drie de studies werd een actieve controle (olanzapinedosis van 10 mg) ingesloten. LOCF = *last observation carried forward*. De 1-7-versie van de PANSS werd gehanteerd. In de studie R076477-SCH-305 was ook een dosis van 15 mg opgenomen, maar de resultaten daarvan worden niet weergegeven aangezien deze boven de maximaal aanbevolen dosis van 12 mg ligt.

PI_Text050273 2	- Updated: 04.06.2024	Page 17 of 26
--------------------	-----------------------	---------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Schizofreniestudies: percentage patiënten met responderstatus bij LOCF-eindpunt Studies R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 en R076477-SCH-305: Intent-to-Treat Analyse Set					
	Placebo	Paliperidon 3 mg	Paliperidon 6 mg	Paliperidon 9 mg	Paliperidon 12 mg
R076477-SCH-303					
N	126		123	122	129
Responder, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Niet-responder, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
P-waard (vs Placebo)	--		<0,001	0,001	<0,001
R076477-SCH-304	105		110		111
N					
Responder, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
Niet-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)	
Nie-responder, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)	
P-waarde (vs Placebo)	--	0,001		<0,001	

In een langetermijnstudie om het onderhoudseffect na te gaan, bleek paliperidon significant effectiever in het onder controle houden van de symptomen en het uitstellen van relaps bij schizofrenie dan placebo. Nadat patiënten gedurende 6 weken waren behandeld voor een acute episode en vervolgens gedurende 8 weken werden gestabiliseerd met paliperidon (dosis variërend van 3 tot 15 mg eenmaal daags), werden de patiënten dubbelblind gerandomiseerd aan een verdere behandeling met paliperidon ofwel placebo, totdat een relaps van de schizofreniesymptomen optrad. De studie werd vroegtijdig gestopt omwille van de effectiviteit, in verband met het significante verschil in tijd tot relaps van paliperidon ten opzichte van placebo ($p=0,0053$).

Schizoaffectieve stoornis

De werkzaamheid van paliperidon 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. Ingeschreven 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 ten minste 60, en 3) hadden prominente stemmingssymptomen zoals bevestigd door een score van ten minste 16 op de *Young Mania Rating Scale (YMRS)* en/of *Hamilton Rating Scale 21 for Depression (HAM-D 21)*. De populatie omvatte patiënten met schizoaffectieve stoornis van het bipolaire en depressieve type. In een van deze studies werd de werkzaamheid beoordeeld bij 211 patiënten die flexibele doses paliperidon (3-12 mg eenmaal daags) kregen. In de andere studie werd de werkzaamheid beoordeeld bij 203 patiënten die aan een van twee doseringen van paliperidon werden toegewezen: eenmaal daags 6 mg met de optie te verlagen naar 3 mg ($n=105$) of eenmaal daags 12 mg met de optie te verlagen naar 9 mg eenmaal daags ($n=98$). Beide studies omvatten patiënten die paliperidon als monotherapie of in combinatie met stemmingsstabilisatoren en/of antidepressiva ontvingen. De dosis werd 's morgens onafhankelijk van de maaltijd toegediend. De werkzaamheid werd geëvalueerd met behulp van de PANSS.

De paliperidon-groep in de flexibele dosisstudie (dosis tussen 3 en 12 mg per dag, gemiddelde modale dosis van 8,6 mg per dag) en de hoge paliperidon-dosisgroep in de studie met 2 dosisniveaus (12 mg/dag met de optie te verlagen naar 9 mg/dag) hadden beide betere scores dan placebo op de PANSS na 6 weken. In de lage dosisgroep in de studie met 2 dosisniveaus (6 mg/dag met de optie te

PI_Text050273 2	- Updated: 04.06.2024	Page 18 of 26
--------------------	-----------------------	---------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

verlagen naar 3 mg/dag) was paliperidon niet significant anders dan placebo gemeten met de PANSS. Slechts een paar patiënten in beide studies ontvingen de 3 mg-dosis en de werkzaamheid van deze dosis kon niet worden vastgesteld. Statistisch grotere verbeteringen in manische symptomen gemeten door YMRS (schaal van secundaire werkzaamheid), zijn waargenomen bij patiënten in de flexibele dosisstudie en de hogere paliperidon-dosisgroep in de tweede studie.

De resultaten van beide studies samengenomen (gepoolde studiegegevens), tonen aan dat paliperidon de psychotische en manische symptomen van schizoaffectieve stoornis verbeterde bij het eindpunt ten opzichte van placebo zowel bij toediening als monotherapie als in combinatie met stemmingsstabilisatoren en/of antidepressiva. Echter in het algemeen was het effect met betrekking tot PANSS en YMRS na gebruik als monotherapie groter dan na gebruik in combinatie met stemmingsstabilisatoren en/of antidepressiva. Bovendien was paliperidon in de gepoolde populatie niet werkzaam bij patiënten die gelijktijdig stemmingsstabilisatoren en antidepressiva kregen ten aanzien van de psychotische symptomen, maar deze populatie was klein (30 responders in de paliperidongroep en 20 responders in de placebogroep). Daarnaast was in studie SCA-3001 in de ITT populatie het effect op psychotische symptomen, gemeten door PANSS, duidelijk minder uitgesproken en zonder statistische significantie voor patiënten die gelijktijdig stemmingsstabilisatoren en/of antidepressiva kregen. Een effect van paliperidon op depressieve symptomen is in deze studies niet aangetoond, maar is wel aangetoond tijdens een langetermijnstudie met de langwerkende injecteerbare toepassingsvorm van paliperidon (wordt verderop in deze rubriek beschreven).

Analyse van de subpopulaties vertoonde 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.

Schizoaffectieve stoornis-studies: primaire werkzaamheidsparameter, verandering in de PANSS-totaalscore ten opzichte van de uitgangswaarde voor de studies R076477-SCA-3001 en R076477-SCA-3002: Intent-to-Treat Analyse Set				
	Placebo	Paliperidon lagere dosis (3-6 mg)	Paliperidon hogere dosis (9-12 mg)	Paliperidon flexibele dosis (3-12 mg)
R076477-SCA-3001	(N=107)	(N=105)	(N=98)	
Gemiddelde bij 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	
Verschil LS Means (SE)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
R076477-SCA-3002	(N=93)			(N=211)
Gemiddelde bij 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
Verschil LS Means (SE)				-13,5 (2,63)

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

PI_Text050273 2	- Updated: 04.06.2024	Page 19 of 26
--------------------	-----------------------	---------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

(waarden laatste observatie gebruikt).

Schizoaffectieve stoornis-studies: secundaire werkzaamheidsparameter, percentage patiënten met responderstatus bij LOCF-eindpunt: Studies R076477-SCA-3001 en R076477-SCA-3002: Intent-to-Treat Analyse Set				
	Placebo	Paliperidon lagere dosis (3-6 mg)	Paliperidon hogere dosis (9-12 mg)	Paliperidon flexibele dosis (3-12 mg)
R076477-SCA-3001				
N	107	104	98	
Responder, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Niet-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)
Niet-responder, n(%)	67 (72,0)			125 (59,5)
P-waarde (vs Placebo)	--			0,046

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

In een langetermijnstudie, opgezet om het behoud van effect te beoordelen, was de langwerkende injecteerbare toepassingsvorm van paliperidon significant effectiever dan placebo in het behouden van symptoombeheersing en het uitstellen van terugkeer van psychotische, manische en depressieve symptomen van schizoaffectieve stoornis. Na een succesvolle behandeling van 13 weken in verband met een acute psychotische of stemmingsepisode en na stabilisering met de langwerkende injecteerbare toepassingsvorm van paliperidon gedurende nog eens 12 weken (met doses die varieerden van 50 tot 150 mg), werden de patiënten gerandomiseerd naar een 15 maanden durende dubbelblinde recidief-preventieperiode van de studie, waarin ze ofwel doorgingen met het gebruik van de langwerkende injecteerbare toepassingsvorm van paliperidon ofwel placebo kregen, totdat ze opnieuw schizoaffectieve symptomen ondervonden. De studie toonde een significant langere tijd tot recidief bij patiënten die werden behandeld met de langwerkende injecteerbare toepassingsvorm van paliperidon in vergelijking met behandeling 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 paliperidon in alle subgroepen van pediatrische patiënten met schizoaffectieve stoornissen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik)

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

De werkzaamheid van paliperidon bij adolescenten met schizofrenie (paliperidon N=149, placebo N=51) werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, 6 weken durende studie waarin gebruik werd gemaakt van een opzet met behandelgroepen met een vaste dosis op basis van het lichaamsgewicht met doseringen van 1,5 mg/dag tot 12 mg/dag. De deelnemers hadden een leeftijd van 12-17 jaar en voldeden aan de DSM-IV-criteria voor schizofrenie. De werkzaamheid werd beoordeeld met behulp van de PANSS. Deze studie toonde de werkzaamheid van paliperidon bij adolescenten met schizofrenie bij de 'medium' doseringsgroep aan. Een secundaire analyse naar dosis toonde de werkzaamheid van de doses van 3 mg, 6 mg en 12 mg eenmaal daags aan.

PI_Text050273 2	- Updated: 04.06.2024	Page 20 of 26
--------------------	-----------------------	---------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Studie bij adolescenten met schizofrenie: R076477-PSZ-3001: studie van 6 weken met vaste dosis, placebogecontroleerd. Intent-to-treat analyseset. Verandering van uitgangswaarde tot eindpunt-LOCF.				
	Placebo N=51	Paliperidon Lage dosis 1.5 mg N=54	Paliperidon Medium Dose 3 or 6 mg* N=48	Paliperidon 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
Verskil LS Means (SE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
Responderanalyse				
Responder, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Niet-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

NB: Negatieve verandering in score betekent verbetering. LOCF = *last observation carried forward*.

* 'Medium' dosis: 3 mg voor deelnemers < 51 kg, 6 mg voor deelnemers ≥ 51 kg

**Hoge dosis: 6 mg voor deelnemers < 51 kg, 12 mg voor deelnemers ≥ 51 kg

De werkzaamheid van paliperidon in een flexibel dosisbereik van 3 mg/dag tot 9 mg/dag bij adolescenten (12 jaar en ouder) met schizofrenie werd ook beoordeeld in een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met actieve controle (paliperidon N=112, aripiprazol N=114) met een dubbelblinde acute fase van 8 weken en een dubbelblinde onderhoudsfase van 18 weken. De veranderingen in de PANSS-totaalscores in week 8 en week 26 ten opzichte van de uitgangswaarde waren voor de paliperidon- en de aripiprazol-behandelgroepen getalsmatig vergelijkbaar. Bovendien was het percentage patiënten dat $\geq 20\%$ verbetering in de PANSS-totaalscore liet zien op week 26 getalsmatig vergelijkbaar tussen de twee behandelgroepen.

Studie bij adolescenten met schizofrenie: R076477-PSZ-3003: 26 weken durende studie met flexibele dosering en actieve controle. Intent-to-treat analyseset. Verandering van uitgangswaarde tot eindpunt-LOCF.		
	Paliperidon 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	
Verskil 'LS means' (SE)	0,1 (1,83)	
Verandering in PANSS-score eindpunt na 26 weken		
PI_Text050273 2	- Updated: 04.06.2024	Page 21 of 26

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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	
Vershil 'LS means' (SE)	-0,3 (2,20)	
Responderanalyse eindpunt na 26 weken		
Responder, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Niet-responder, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
P-waarde (vs aripiprazole)	0,444	

Respons gedefinieerd als afname in PANSS-totaalscore $\geq 20\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde
 NB: Negatieve verandering in score betekent verbetering. LOCF = *last observation carried forward*.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van paliperidon na toediening van paliperidon is dosisafhankelijk binnen het aanbevolen dosisbereik.

Absorptie

Na een enkele dosis vertoont paliperidon een geleidelijke toename van de afgiftesnelheid, waardoor de plasmaconcentraties van paliperidon progressief toenemen en ongeveer 24 uur na de inname wordt de piek-plasmaconcentratie (C_{max}) bereikt. Bij de meeste personen worden bij eenmaaldaagse inname van paliperidon binnen 4-5 dagen steady-state-concentraties van paliperidon bereikt.

Paliperidon is de actieve metaboliet van risperidon. De afgiftekenmerken van paliperidon leiden tot minimale piek-dalfluctuaties in vergelijking met die bij gebruik van risperidon met onmiddellijke afgifte (fluctuatie-index 38% versus 125%).

De absolute biologische beschikbaarheid van paliperidon na orale inname van paliperidon is 28% (90%-betrouwbaarheidsinterval 23-33%).

Inname van paliperidon-tabletten met verlengde afgifte met een standaard maaltijd (veel vet/veel calorieën) verhoogt de C_{max} en de AUC van paliperidon met 50-60% vergeleken met inname op de nuchtere maag.

Distributie

Paliperidon wordt snel gedistribueerd. Het schijnbaar verdelingsvolume bedraagt 487 liter. De plasma eiwitbinding van paliperidon is 74%. Het bindt primair aan α_1 -glycoproteïnezuur en albumine.

Biotransformatie en eliminatie

Eén week na orale inname van één enkele dosis van 1 mg ^{14}C -paliperidon met onmiddellijke afgifte werd 59% van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden. Dit toont aan dat paliperidon geen uitgebreide metabolisatie in de lever ondergaat. Van de toegediende radioactiviteit werd ongeveer 80% in de urine teruggevonden en 11% in de feces. *In vivo* zijn vier afbraakroutes gevonden: dealkylering, hydroxylering, dehydrogenering, en benzisoxazol-splitsing. Geen van deze routes is verantwoordelijk voor afbraak van meer dan 6,5% van de dosis. Hoewel *in vitro* studies doen vermoeden dat CYP2D6 en CYP3A4 een rol spelen bij de afbraak van paliperidon, is er geen bewijs *in vivo* dat deze iso-enzymen een belangrijke rol spelen bij de afbraak van paliperidon.

Populatiefarmacokinetische analyses toonden na toediening van paliperidon geen detecteerbare verschillen aan in de klaring van paliperidon tussen snelle en trage metaboliseerders van CYP2D6-substraten. *In vitro* studies met microsomen uit de lever van de mens toonden aan dat paliperidon de afbraak van geneesmiddelen, die via de iso-enzymen van cytochroom-P450 (CYP1A2, CYP2A6,

PI_Text050273	- Updated: 04.06.2024	Page 22 of 26
2		

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, and CYP3A5) worden gemetaboliseerd, niet in aanzienlijke mate remt. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van paliperidon is ongeveer 23 uur.

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

Bijzondere groepen

Leverinsufficiëntie

Paliperidon wordt niet in uitgebreide mate gemetaboliseerd in de lever. In een onderzoek bij personen met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B), waren de plasmaconcentraties van het vrije paliperidon vergelijkbaar met die bij gezonde proefpersonen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C).

Nierinsufficiëntie

De eliminatie van paliperidon verminderde bij afnemende nierfunctie. De totale klaring van paliperidon was bij personen met een verminderde nierfunctie verlaagd: met 32% bij milde nierinsufficiëntie (CrCl = 50-80 ml/min), met 64% bij matige nierinsufficiëntie (CrCl = 30-50 ml/min), en met 71% bij ernstige nierinsufficiëntie (CrCl < 30 ml/min). De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van paliperidon was respectievelijk 24, 40 en 51 uur bij personen met milde, matige en ernstige nierinsufficiëntie, terwijl deze bij personen met een normale nierfunctie (CrCl ≥ 80 ml/min) 23 uur bedraagt.

Ouderen

Gegevens uit farmacokinetisch onderzoek bij ouderen (≥ 65 jaar, n=26) wezen erop dat de klaring van paliperidon bij steady-state na inname van paliperidon 20% lager is dan bij volwassenen (18-45 jaar, n=28). Er werd echter geen leeftijdsafhankelijk effect waargenomen in de populatiefarmacokinetische analyse bij patiënten met schizofrenie na correctie voor de leeftijdgerelateerde afname in de creatinineklaring.

Adolescenten

De systemische blootstelling aan paliperidon was bij adolescente personen (15 jaar en ouder) vergelijkbaar met die bij volwassenen. Bij adolescenten met een gewicht < 51 kg werd een 23% hogere blootstelling geconstateerd dan bij adolescenten met een gewicht ≥ 51 kg. Leeftijd alleen had geen invloed op de blootstelling aan paliperidon.

Ras

Populatiefarmacokinetische analyse toonde geen verschil aan in de farmacokinetiek van paliperidon na inname van paliperidon met betrekking tot het ras.

Geslacht

De klaring van paliperidon na inname van paliperidon blijkt bij vrouwen ongeveer 19% lager te zijn dan bij mannen. Dit verschil is grotendeels toe te schrijven aan verschillen tussen mannen en vrouwen in het vetvrije lichaamsgewicht (de lean body mass, LBM) en in de creatinineklaring.

Rookgedrag

Op basis van *in vitro* studies met enzymen uit de menselijke lever blijkt paliperidon geen substraat voor CYP1A2; roken zou daarom geen effect hebben op de farmacokinetiek van paliperidon. Een populatiefarmacokinetische analyse toonde bij rokers een iets lagere blootstelling aan paliperidon dan bij niet-rokers. Het is echter niet waarschijnlijk dat dit verschil klinisch relevant is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

PI_Text050273 2	- Updated: 04.06.2024	Page 23 of 26
--------------------	-----------------------	---------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Toxiciteitsstudies met herhaalde toediening bij ratten en honden hebben voornamelijk farmacologische effecten aangetoond zoals sedatie en prolactinegemedeerde effecten op de borstklieren en de genitaliën. Paliperidon bleek niet teratogeen bij ratten en konijnen. In reproductiestudies bij de rat met risperidon, dat bij de rat en de mens in sterke mate wordt omgezet in paliperidon, werd een daling gezien in het geboortegewicht en de overleving van de nakomelingen. Andere dopamine-antagonisten hebben bij toediening aan zwangere dieren negatieve effecten veroorzaakt op het leervermogen en de motorische ontwikkeling van de nakomelingen. In een testbatterij was paliperidon niet genotoxisch. Bij carcogeniteitsstudies met oraal risperidon bij ratten en muizen werd een toename gezien van hypofyse-adenomen (bij muizen), endocriene pancreasadenomen (bij ratten) en adenomen van de borstklieren (bij beide soorten). Deze tumoren kunnen te maken hebben met een langdurig dopamine-D₂-antagonisme en hyperprolactinemie. De relevantie van deze gegevens bij knaagdieren voor het risico bij de mens is niet bekend.

In een toxiciteitsstudie van 7 weken bij juveniele ratten die orale doses paliperidon tot 2,5 mg/kg/dag kregen toegediend, overeenkomend met een blootstelling ongeveer gelijk aan de klinische blootstelling op basis van de AUC, werden geen effecten op de groei, de seksuele rijping en de 'reproductieve prestatie' waargenomen. Paliperidon remde de gedragsneurologische ontwikkeling bij mannetjes in doseringen tot 2,5 mg/kg/dag niet. Bij 2,5 mg/kg/dag werd bij vrouwtjes een effect waargenomen op het leervermogen en het geheugen. Dit effect werd niet waargenomen na het beëindigen van de behandeling. In een toxiciteitsstudie van 40 weken bij juveniele honden met orale doses risperidon (dat in hoge mate wordt omgezet in paliperidon) tot 5 mg/kg/dag, werden effecten op de seksuele rijping, de groei van de pijpbeenderen en de botmineraaldichtheid van het femur waargenomen vanaf 3 maal de klinische blootstelling op basis van de AUC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Macrogol 200 000
 Macrogol 7 000 000
 Macrogol 4000
 Butylhydroxytolueen
 Povidon
 Natriumchloride
 Cellulose, microkristallijn
 Magnesiumstearaat
 Ijzeroxide rood (E172)
 Hydroxypropylcellulose
 Celluloseacetaat

Omhuiling

Hypromellose
 Titaandioxide (E171)
 Talk
 Propyleenglycol
 Ijzeroxide geel (E172) - *alleen voor de 6 mg tabletten*
 Ijzeroxide rood (E172) - *alleen voor de 9 mg tabletten*

Drukinkt

PI_Text050273 2	- Updated: 04.06.2024	Page 24 of 26
--------------------	-----------------------	---------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Schellak
Ijzeroxide zwart (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 unit dose blisterverpakking (OPA/Al/PVC//Al): 14 x 1, 28 x 1, 56 x 1 tablet 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 en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

Paliperidon Krka 3 mg tabletten met verlengde afgifte	BE528800
Paliperidon Krka 6 mg tabletten met verlengde afgifte	BE528817
Paliperidon Krka 9 mg tabletten met verlengde afgifte	BE528826

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05/07/2018
Datum van laatste verlenging: 26/04/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

PI_Text050273 2	- Updated: 04.06.2024	Page 25 of 26
--------------------	-----------------------	---------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

05/2025