

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paliperidon EG 25 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit
Paliperidon EG 50 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit
Paliperidon EG 75 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit
Paliperidon EG 100 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit
Paliperidon EG 150 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit
[Pakket voor start van de behandeling:]
Paliperidon EG 150 mg + 100 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

25 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit
Elke voorgevulde spuit bevat paliperidonpalmitaat equivalent aan 25 mg paliperidon.

50 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit
Elke voorgevulde spuit bevat paliperidonpalmitaat equivalent aan 50 mg paliperidon.

75 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit
Elke voorgevulde spuit bevat paliperidonpalmitaat equivalent aan 75 mg paliperidon.

100 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit
Elke voorgevulde spuit bevat paliperidonpalmitaat equivalent aan 100 mg paliperidon.

150 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit
Elke voorgevulde spuit bevat paliperidonpalmitaat equivalent aan 150 mg paliperidon.

[Pakket voor start van de behandeling:]
100 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit
Elke voorgevulde spuit bevat paliperidonpalmitaat equivalent aan 100 mg paliperidon.
150 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit
Elke voorgevulde spuit bevat paliperidonpalmitaat equivalent aan 150 mg paliperidon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit.
De suspensie is wit tot gebroken wit. De suspensie is pH-neutraal (ongeveer 7,0) en heeft een osmolaliteit van 280-310 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Paliperidon EG is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij volwassen patiënten gestabiliseerd met paliperidon of risperidon.

Bij geselecteerde volwassen patiënten met schizofrenie en eerdere responsiviteit op oraal paliperidon of risperidon kan Paliperidon EG gebruikt worden zonder voorafgaande stabilisatie met orale behandeling als de psychotische symptomen licht tot matig van aard zijn en een langwerkende

injecteerbare behandeling nodig is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen startdosering voor Paliperidon EG is een dosis van 150 mg op behandelingsdag 1 en 100 mg één week later (dag 8), beide toegediend in de musculus deltoideus om snel de therapeutische concentraties te bereiken (zie rubriek 5.2). De derde dosis moet één maand na de tweede aanvangsdosis worden toegediend. De aanbevolen maandelijkse onderhoudsdosis is 75 mg; sommige patiënten kunnen baat hebben bij een lagere of hogere dosis binnen de aanbevolen spreiding van 25 tot 150 mg op basis van de individuele verdraagbaarheid en/of werkzaamheid voor de patiënt. Patiënten met overgewicht of zwaarlijvigheid kunnen doses vereisen in het bovenste bereik (zie rubriek 5.2). Na de tweede aanvangsdosis kunnen maandelijkse onderhoudsdoses toegediend worden in ofwel de deltoideus ofwel de gluteus.

De onderhoudsdosis kan maandelijks aangepast worden. Bij dosisaanpassingen moet er rekening gehouden worden met de kenmerken van de verlengde afgifte van Paliperidon EG (zie rubriek 5.2), omdat het volledige effect van de onderhoudsdoses een aantal maanden niet waar te nemen kan zijn.

Overschakelen van oraal paliperidon met verlengde afgifte of oraal risperidon naar Paliperidon EG
Paliperidon EG moet gestart worden zoals beschreven in het begin van rubriek 4.2 hierboven. Tijdens de maandelijkse onderhoudsbehandeling met Paliperidon EG kunnen de patiënten die eerder gestabiliseerd waren op verschillende doses paliperidontabletten met verlengde afgifte een vergelijkbare evenwichtsblootstelling met geïnjecteerd paliperidon bereiken. De onderhoudsdoses met Paliperidon EG vereist om een vergelijkbare evenwichtsblootstelling te bereiken, worden hier getoond:

Doses paliperidontabletten met verlengde afgifte en Paliperidon EG vereist om een vergelijkbare evenwichtsblootstelling aan paliperidon te bereiken tijdens de onderhoudsbehandeling	
Eerdere dosis van paliperidon-tabletten met verlengde afgifte	Injectie met Paliperidon EG
3 mg per dag	25-50 mg maandelijks
6 mg per dag	75 mg maandelijks
9 mg per dag	100 mg maandelijks
12 mg per dag	150 mg maandelijks

Eerder oraal paliperidon of oraal risperidon kan stopgezet worden op het moment van de aanvang van de behandeling met Paliperidon EG. Sommige patiënten kunnen baat hebben bij een geleidelijke afbouw. Sommige patiënten die overschakelen van hogere orale paliperidondoses (bv. 9-12 mg per dag) naar injecties in de gluteus met Paliperidon EG kunnen de eerste 6 maanden na de overschakeling een lagere plasmatische blootstelling vertonen. Daarom kan er ook overwogen worden om de injecties de eerste 6 maanden in de deltoideus toe te dienen.

Overschakelen van risperidon langwerkende injectie naar Paliperidon EG

Wanneer patiënten overschakelen van risperidon langwerkende injectie, start dan de therapie met Paliperidon EG in plaats van de volgende geplande injectie. Paliperidon EG moet daarna maandelijks worden toegediend. Het startschema van één week met de intramusculaire injecties (respectievelijk dag 1 en 8) zoals beschreven in de eerdere rubriek 4.2 is niet nodig. Patiënten die eerder stabiel waren op verschillende doses langwerkend injecteerbaar risperidon kunnen een vergelijkbare evenwichtsblootstelling voor paliperidon bereiken tijdens de onderhoudsbehandeling met maandelijkse doses Paliperidon EG volgens de tabel hieronder:

Doses van risperidon langwerkende injectie en Paliperidon EG vereist om een vergelijkbare paliperidonblootstelling bij evenwicht te bereiken

Eerdere dosis van risperidon met langwerkende injectie	Injectie met Paliperidon EG
25 mg om de 2 weken	50 mg maandelijks
37,5 mg om de 2 weken	75 mg maandelijks
50 mg om de 2 weken	100 mg maandelijks

De stopzetting van antipsychoticagebruik moet de aanbevelingen volgen in de relevante voorschriftinformatie. Als Paliperidon EG wordt stopgezet, moet er rekening gehouden worden met de verlengde afgifte. De noodzaak van reeds ingenomen geneesmiddelen tegen extrapiramidale symptomen (EPS) moet periodiek opnieuw geëvalueerd worden.

Overgeslagen doses

Vermijding van overgeslagen doses

Het is aanbevolen om de tweede aanvangsdosis van Paliperidon EG één week na de eerste dosis toe te dienen. Om gemiste doses te vermijden, kunnen patiënten de tweede dosis 4 dagen vóór of na dag 8 van die week krijgen. Ook voor de derde en daaropvolgende injecties na het startschema is maandelijks toediening aanbevolen. Om te vermijden dat een maandelijks dosis wordt gemist, kunnen de patiënten de injectie krijgen tot 7 dagen vóór of na het maandelijks tijdstip.

Als de streefdatum voor de tweede injectie met Paliperidon EG (dag 8 ± 4 dagen) wordt gemist, hangt de aanbevolen herstart af van de tijd die verlopen is sinds de eerste injectie bij die patiënt.

Gemiste tweede startdosis (< 4 weken na de eerste injectie)

Als er minder dan 4 weken zijn verlopen na de eerste injectie, moet de patiënt de tweede injectie van 100 mg zo snel mogelijk toegediend krijgen in de musculus deltoideus. Een derde injectie met Paliperidon EG van 75 mg in ofwel de deltoideus ofwel de gluteus moet 5 weken na de eerste injectie worden toegediend (ongeacht de timing van de tweede injectie). Daarna wordt de normale maandelijks injectiecyclus gevolgd in ofwel de deltoideus ofwel de gluteus van 25 mg tot 150 mg op basis van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid voor de individuele patiënt.

Gemiste tweede startdosis (4-7 weken na de eerste injectie)

Als 4 tot 7 weken zijn verlopen na de eerste injectie van Paliperidon EG, hervat dan de toediening met twee injecties van 100 mg op de volgende manier:

1. zo snel mogelijk een injectie in de deltoideus
2. nog een injectie in de deltoideus één week later
3. hervat de normale maandelijks injectiecyclus in ofwel de deltoideus ofwel de gluteus van 25 mg tot 150 mg op basis van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid voor de individuele patiënt

Gemiste tweede startdosis (> 7 weken na de eerste injectie)

Als er meer dan 7 weken zijn verlopen na de eerste injectie van Paliperidon EG, hervat de toediening dan met het eerder beschreven startschema van Paliperidon EG.

Gemiste maandelijks onderhoudsdosis (1 maand tot 6 weken)

Na aanvang is een maandelijks injectiecyclus van Paliperidon EG aanbevolen. Als minder dan 6 weken zijn verlopen na de laatste injectie, dan moet de eerder gestabiliseerde dosis zo snel mogelijk worden toegediend, gevolgd door maandelijks injecties.

Gemiste maandelijks onderhoudsdosis (> 6 weken tot 6 maanden)

Als meer dan 6 weken zijn verlopen na de laatste injectie van Paliperidon EG, luidt de aanbeveling als volgt:

Voor patiënten gestabiliseerd met doses van 25 tot 100 mg

1. zo snel mogelijk een injectie in de deltoideus met dezelfde dosis als die waarop de patiënt was gestabiliseerd

2. nog een injectie in de deltoideus (zelfde dosis) één week later (dag 8)
3. hervat de normale maandelijkse injectiecyclus in ofwel de deltoideus ofwel de gluteus van 25 mg tot 150 mg op basis van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid voor de individuele patiënt

Voor patiënten gestabiliseerd met 150 mg

1. zo snel mogelijk een injectie in de deltoideus met een dosis van 100 mg
2. nog een injectie in de deltoideus één week later (dag 8) met de dosis van 100 mg
3. hervat de normale maandelijkse injectiecyclus in ofwel de deltoideus ofwel de gluteus van 25 mg tot 150 mg op basis van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid voor de individuele patiënt

Gemiste maandelijkse onderhoudsdosis (> 6 maanden)

Als er meer dan 6 maanden zijn verlopen na de laatste injectie van Paliperidon EG, hervat de toediening dan met het eerder beschreven startschema van Paliperidon EG.

Speciale populaties

Ouderen

De werkzaamheid en veiligheid bij bejaarden > 65 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Over het algemeen is de aanbevolen dosering van Paliperidon EG voor bejaarde patiënten met een normale nierfunctie dezelfde als voor jongere volwassen patiënten met een normale nierfunctie. Omdat bejaarde patiënten echter een verminderde nierfunctie kunnen hebben, kan het zijn dat de dosis aangepast moet worden (zie Nieraandoeningen hieronder voor doseringsaanbevelingen bij patiënten met nieraandoeningen).

Nieraandoeningen

Paliperidon is niet systematisch bestudeerd bij patiënten met nieraandoeningen (zie rubriek 5.2). Voor patiënten met mild nierfalen (creatinineklaring ≥ 50 tot < 80 ml/min) is de aanbevolen startdosis van Paliperidon EG 100 mg op behandelingsdag 1 en 75 mg één week later, beide toegediend in de musculus deltoideus. De aanbevolen maandelijkse onderhoudsdosis is 50 mg met een spreiding van 25 tot 100 mg op basis van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid voor de patiënt.

Paliperidon EG is niet aanbevolen voor patiënten met matig of ernstig nierfalen (creatinineklaring < 50 ml/min) (zie rubriek 4.4).

Leveraandoeningen

Op basis van de ervaring met oraal paliperidon, hoeft de dosis niet aangepast te worden bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie. Aangezien paliperidon niet werd bestudeerd bij patiënten met ernstig leverfalen, is voorzichtigheid geboden bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van paliperidon bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Paliperidon EG is alleen bedoeld voor intramusculair gebruik. Het mag niet worden toegediend via een andere toedieningsweg. Het moet traag worden geïnjecteerd, diep in de deltoideus of gluteus. Elke injectie moet toegediend worden door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. De toediening moet gebeuren in één enkele injectie. De dosis mag niet verdeeld worden over meerdere injecties.

De startdosis op dag 1 en dag 8 moet worden toegediend in de musculus deltoideus om de therapeutische concentraties snel te bereiken (zie rubriek 5.2). Na de tweede aanvangsdosis kunnen maandelijkse onderhoudsdoses toegediend worden in ofwel de deltoideus ofwel de gluteus. Een overschakeling van de gluteus naar de deltoideus (en vice versa) moet overwogen worden in het geval van pijn op de aanprikplaats als het ongemak op de aanprikplaats niet goed verdragen wordt (zie rubriek 4.8). Het is ook aanbevolen om af te wisselen tussen links en rechts (zie hieronder).

Voor instructies voor gebruik en andere instructies van Paliperidon EG, zie de bijsluiter (informatie bedoeld voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg).

Toediening in de musculus deltoideus

De aanbevolen naaldmaat voor de start- en onderhoudstoediening van Paliperidon EG in de musculus deltoideus wordt bepaald door het gewicht van de patiënt. Voor patiënten ≥ 90 kg, is de 1½ inch, 22 gauge naald (38,1 mm x 0,72 mm) aanbevolen. Voor patiënten < 90 kg, is de 1 inch, 23 gauge naald (25,4 mm x 0,64 mm) aanbevolen. Injecties in de deltoideus moeten afwisselend worden toegediend in beide m. deltoideus.

Toediening in de musculus gluteus

De aanbevolen naaldmaat voor de onderhoudstoediening van Paliperidon EG in de gluteus is een 1½ inch, 22 gauge naald (38,1 mm x 0,72 mm). De toediening moet gebeuren in het bovenste buitenkwadrant van de m. gluteus. Injecties in de gluteus moeten afwisselend worden toegediend in beide m. gluteus.

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

Gebruik bij patiënten in een toestand van acute agitatie of ernstige psychose

Paliperidon mag niet gebruikt worden voor de behandeling van acute agitatie of ernstige psychose wanneer onmiddellijke symptoomcontrole vereist is.

QT-interval

Voorzichtigheid is geboden wanneer paliperidon wordt voorgeschreven aan patiënten bekend met een cardiovasculaire aandoening of familiale voorgeschiedenis van verlenging van het QT-interval, en bij gelijktijdig gebruik van andere farmaca die ervan verdacht worden het QT-interval te verlengen.

Maligne neurolepticasyndroom

Maligne neurolepticasyndroom, gekenmerkt door hyperthermie, spierstijfheid, autonome instabiliteit, veranderd bewustzijn en verhoogde serumcreatinefosfokinaseconcentraties werd gemeld bij gebruik van paliperidon. Andere klinische tekenen kunnen een myoglobulinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen omvatten. Als een patiënt tekenen of symptomen vertoont die wijzen op maligne neurolepticasyndroom, moet de behandeling met paliperidon worden stopgezet.

Tardieve dyskinesie/extrapiramidale symptomen

Geneesmiddelen met antagonistische eigenschappen tegen de dopaminereceptor werden geassocieerd met inductie van tardieve dyskinesie gekenmerkt door ritmische onwillekeurige bewegingen, overwegend van de tong en/of het gezicht. Als tekenen en symptomen van tardieve dyskinesie optreden, moet de stopzetting van alle antipsychotica, ook paliperidon, overwogen worden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die zowel psychostimulantia (bv. methylfenidaat) als paliperidon gelijktijdig krijgen, omdat extrapiramidale symptomen kunnen ontstaan wanneer één of beide geneesmiddelen worden aangepast. Geleidelijke afbouw van het psychostimulans is aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Leukopenie, neutropenie en agranulocytose

Gevallen van leukopenie, neutropenie en agranulocytose werden gemeld met paliperidon.

Agranulocytose werd zeer zelden gemeld ($< 1/10.000$ patiënten) tijdens de geneesmiddelbewaking na het in de handel brengen. Patiënten met een voorgeschiedenis van een klinisch significant laag aantal witte bloedcellen (WBC) of een door geneesmiddelen geïnduceerde leukopenie/neutropenie moeten tijdens de eerste paar maanden van de therapie worden opgevolgd en stopzetting van paliperidon moet overwogen worden bij de eerste tekenen van een klinisch significante daling in WBC in de afwezigheid

van andere veroorzakende factoren. Patiënten met klinisch significante neutropenie moeten nauwlettend gevolgd worden voor koorts of andere symptomen of tekenen van infectie en snel behandeld worden als zulke symptomen of tekenen optreden. Patiënten met ernstige neutropenie (absolute neutrofielentelling $< 1 \times 10^9/l$) moeten stoppen met paliperidon en hun aantal WBC moet opgevolgd worden tot herstel.

Overgevoelighedsreacties

Anafylactische reacties bij patiënten die eerder oraal risperidon of oraal paliperidon verdroegen, werd in zeldzame gevallen gemeld tijdens de ervaring na het in de handel brengen (zie rubrieken 4.1 en 4.8).

Als overgevoelighedsreacties optreden, moet het gebruik van Paliperidon EG worden gestaakt; start algemene ondersteunende maatregelen zoals klinisch aangewezen en volg de patiënt op tot de tekenen en symptomen verdwijnen (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Hyperglykemie en diabetes mellitus

Hyperglykemie, diabetes mellitus en exacerbatie van bestaande diabetes, inclusief diabetische coma en ketoacidose, werden gemeld tijdens de behandeling met paliperidon. De geschikte klinische opvolging is raadzaam, in overeenstemming met de richtlijnen voor het gebruikte antipsychoticum. Patiënten behandeld met paliperidon moeten opgevolgd worden voor symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus moeten regelmatig gemonitord worden voor achteruitgang van de controle over glucose.

Gewichtstoename

Aanzienlijke gewichtstoename werd gemeld bij gebruik van paliperidon. Het gewicht moet regelmatig opgevolgd worden.

Gebruik bij patiënten met van prolactineafhankelijke tumoren

Weefselkweekonderzoek wijst erop dat de celgroei in humane borsttumoren gestimuleerd kan worden door prolactine. Hoewel er tot op heden geen duidelijk verband werd aangetoond met de toediening van antipsychotica in klinisch en epidemiologisch onderzoek, is voorzichtigheid aanbevolen bij patiënten met een relevante medische voorgeschiedenis. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van paliperidon bij patiënten met een bestaande tumor die prolactine-afhankelijk kan zijn.

Orthostatische hypotensie

Paliperidon kan orthostatische hypotensie veroorzaken bij sommige patiënten op basis van de alfablokkerende activiteit.

In de gepoolde gegevens van de drie placebogecontroleerde onderzoeken van 6 weken met een vaste dosis van oraal paliperidontabletten met verlengde afgifte (3, 6, 9 en 12 mg) werd orthostatische hypotensie gemeld door 2,5 % van de patiënten behandeld met oraal paliperidon, vergeleken met 0,8 % van de patiënten behandeld met placebo.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van paliperidon bij patiënten bekend met cardiovasculaire aandoeningen (bv. hartfalen, myocardinfarct of ischemie, geleidingsafwijkingen), cerebrovasculaire aandoening of aandoeningen die de patiënt vatbaar maken voor hypotensie (bv. dehydratie en hypovolemie).

Toevallen

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van paliperidon bij patiënten met een anamnese van toevallen of andere aandoeningen die de toevalsgrenswaarde kunnen verlagen.

Nierinsufficiëntie

De plasmaconcentraties van paliperidon zijn verhoogd bij patiënten met nierfalen en daarom is een dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met mild nierfalen. Paliperidon is niet aanbevolen bij patiënten met matig of ernstig nierfalen (creatinineklaring < 50 ml/min) (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met ernstig leverfalen (Child-Pugh Klasse C). Voorzichtigheid is geboden als paliperidon wordt gebruikt bij deze patiënten.

Bejaarde patiënten met dementie

Paliperidon werd niet bestudeerd bij bejaarde patiënten met dementie. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van paliperidon bij bejaarde patiënten met dementie met risicofactoren voor een beroerte.

De ervaring met risperidon die hieronder wordt geciteerd, wordt ook beschouwd als geldig voor paliperidon.

Algemene mortaliteit

In een meta-analyse van 17 gecontroleerde klinische onderzoeken vertoonden bejaarde patiënten met dementie behandeld met andere atypische antipsychotica, waaronder risperidon, aripiprazol, olanzapine, en quetiapine een hoger risico op mortaliteit dan met placebo. Bij die behandeld met risperidon was de mortaliteit 4 % vergeleken met 3,1 % voor placebo.

Cerebrovasculaire bijwerkingen

Er werd een drievoudige stijging waargenomen in het risico op cerebrovasculaire bijwerkingen in gerandomiseerd placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij demente patiënten voor sommige atypische antipsychotica, inclusief risperidon, aripiprazol en olanzapine. Het mechanisme achter dit hogere risico is niet bekend.

Ziekte van Parkinson en dementie met lewylichamen

Artsen moeten de risico's afwegen tegen de voordelen bij het voorschrijven van paliperidon aan patiënten met de ziekte van Parkinson of dementie met lewylichaampjes (DLB), omdat beide groepen een hoger risico lopen op maligne neurolepticasyndroom en ook gevoeliger zijn voor antipsychotica. Tekenen van deze toegenomen gevoeligheid kunnen zijn: verwardheid, sufheid, posturale instabiliteit met frequent vallen, naast extrapyramidale symptomen.

Priapisme

Bij antipsychotica (ook risperidon) met alfa-adrenerge blokkerende effecten werd inductie van priapisme gemeld. Tijdens de geneesmiddelbewaking na het in de handel brengen werd ook priapisme gemeld met oraal paliperidon, dat de actieve metaboliet is van risperidon. Patiënten moeten geïnformeerd worden om dringend medisch advies te vragen als het priapisme niet verdwenen is binnen 4 uur.

Regeling van de lichaamstemperatuur

Verstoring van het interne afkoelende vermogen van het lichaam werd toegeschreven aan antipsychotica. De gepaste verzorging is aangeraden bij het voorschrijven van paliperidon aan patiënten die te maken zouden krijgen met omstandigheden die de temperatuur in het lichaam verhogen, zoals krachtige lichaamsinspanning, blootstelling aan extreme hitte, gelijktijdige geneesmiddelen met anticholinerge activiteit of vatbaarheid voor dehydratie.

Veneuze trombo-embolie

Gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) werden gemeld bij gebruik van antipsychotica. Aangezien met antipsychotica behandelde patiënten vaak verworven risicofactoren vertonen voor VTE, moeten alle mogelijke risicofactoren voor VTE opgespoord worden vóór en tijdens de behandeling met paliperidon en er moeten preventieve maatregelen getroffen worden.

Anti-emetisch effect

Er werd een anti-emetisch effect waargenomen in preklinische studies met paliperidon. Wanneer dit effect zich voordoet bij mensen, kan het de tekenen en symptomen van overdosering met bepaalde geneesmiddelen verhullen, of aandoeningen als darmobstructie, syndroom van Reye en een hersentumor.

Toediening

Er moet op gelet worden dat Paliperidon EG niet per ongeluk in een bloedvat wordt geïnjecteerd.

Intra-operatief floppy iris-syndroom

Intra-operatief floppy iris-syndroom (IFIS) werd waargenomen tijdens cataractoperaties bij patiënten behandeld met geneesmiddelen met een alfa 1a-adrenerg antagonistisch effect, zoals paliperidon (zie rubriek 4.8).

IFIS kan het risico verhogen op oogcomplicaties tijdens en na de operatie. Gebruik van geneesmiddelen met een alfa 1a-adrenerg antagonistisch effect (in heden en verleden) moet vóór de operatie bekendgemaakt worden aan de oftalmisch chirurg. De mogelijke voordelen van stopzetting van alfa 1-blokkerende therapie vóór de cataractoperatie werden niet vastgesteld en moeten worden afgewogen tegen het risico van stopzetting van de antipsychotische therapie.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, het is dus in essentie natrium-vrij.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van paliperidon met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, zoals klasse Ia-antiarritmica (bv. kinidine, disopyramide) en klasse III-antiarritmica (bv. amiodaron, sotalol), sommige antihistaminica, sommige andere antipsychotica en sommige antimalariamiddelen (bv. mefloquine). Deze lijst is slechts een aanwijzing en niet volledig.

Mogelijkheid dat paliperidon het effect van andere geneesmiddelen beïnvloedt

Er wordt niet verwacht dat paliperidon klinisch belangrijke farmacokinetische interacties heeft met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door de isozymen van cytochroom P-450.

Gezien de primaire effecten op het centraal zenuwstelsel (CZS) van paliperidon (zie rubriek 4.8), is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van paliperidon in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen, zoals anxiolytica, de meeste antipsychotica, hypnotica, opiaten enz. of alcohol.

Paliperidon kan het effect van levodopa en andere dopamineagonisten tegenwerken. Als deze combinatie echt noodzakelijk geacht wordt, vooral bij de ziekte van Parkinson in de terminale fase, moet de laagste werkzame dosis van elke behandeling worden voorgeschreven.

Door de mogelijke inductie van orthostatische hypotensie (zie rubriek 4.4), kan een additief effect waargenomen worden wanneer paliperidon samen met andere therapeutische stoffen met dit potentieel wordt toegediend, zoals andere antipsychotica, tricyclische antidepressiva.

Voorzichtigheid is geboden als paliperidon wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de toevalsgrens verlagen (zoals fenothiazines of butyrofenonen, tricyclische antidepressiva of SSRI's, tramadol, mefloquine enz.).

Gelijktijdige toediening van orale paliperidontabletten met verlengde afgifte bij evenwicht (12 mg eenmaal daags) met divalproëxnatiumtabletten met verlengde afgifte (500 mg tot 2.000 mg eenmaal daags) had geen invloed op de evenwichtsfarmacokinetiek van valproaat.

Er werd geen interactiestudie verricht tussen paliperidon en lithium, maar een farmacokinetische interactie is niet waarschijnlijk.

Mogelijkheid dat andere geneesmiddelen het effect van paliperidon beïnvloeden

In vitro onderzoeken wijzen erop dat CYP2D6 en CYP3A4 minimaal betrokken kunnen zijn bij het metabolisme van paliperidon, maar er zijn geen indicaties *in vitro* noch *in vivo* dat deze isozymen een significante rol spelen in het metabolisme van paliperidon. Gelijktijdige toediening van oraal paliperidon met paroxetine, een krachtige remmer van CYP2D6, heeft geen klinisch significant effect vertoond op de farmacokinetiek van paliperidon.

Gelijktijdige toediening van oraal paliperidon met verlengde afgifte eenmaal daags met carbamazepine 200 mg tweemaal daags zorgde voor een afname met ongeveer 37 % van de gemiddelde C_{max} en AUC

van paliperidon bij evenwicht.

Deze afname is in grote mate te wijten aan een toename met 35 % van de nierklaring van paliperidon, waarschijnlijk als gevolg van de inductie van P-gp in de nieren door carbamazepine. Een lichte afname in de hoeveelheid van de werkzame stof in onveranderde vorm uitgescheiden in de urine wijst erop dat er weinig effect is op het CYP-metabolisme of de biobeschikbaarheid van paliperidon bij gelijktijdige toediening van carbamazepine. Grotere afnames in de plasmaconcentraties van paliperidon kunnen optreden bij hogere doses carbamazepine.

Bij de start met carbamazepine moet de paliperidondosis opnieuw geëvalueerd en zo nodig verhoogd worden.

Omgekeerd moet bij de stopzetting van carbamazepine de paliperidondosis opnieuw geëvalueerd en zo nodig verlaagd worden.

Gelijktijdige toediening van één enkele dosis van orale paliperidontabletten met verlengde afgifte 12 mg met divalproëxnatiumtabletten met verlengde afgifte (twee tabletten van 500 mg eenmaal daags) leidde tot een toename met ongeveer 50 % in de C_{max} en AUC van paliperidon, waarschijnlijk als gevolg van een sterkere orale absorptie. Aangezien er geen effect werd waargenomen op de systemische klaring, hoeft er geen klinisch significante interactie verwacht te worden tussen divalproëxnatiumtabletten met verlengde afgifte en paliperidon intramusculaire injectie. Deze interactie werd niet bestudeerd met paliperidon.

Gelijktijdig gebruik van paliperidon met risperidon of met oraal paliperidon

Aangezien paliperidon de voornaamste actieve metabooliet is van risperidon, is voorzichtigheid geboden wanneer paliperidon voor langere periodes samen wordt toegediend met risperidon of met oraal paliperidon.

De veiligheidsgegevens over gelijktijdig gebruik van paliperidon met andere antipsychotica zijn nog beperkt.

Gelijktijdig gebruik van paliperidon met psychostimulantia

Het gecombineerde gebruik van psychostimulantia (bv. methylfenidaat) met paliperidon kan leiden tot extrapiramidale symptomen na een verandering van één van beide of beide behandelingen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van paliperidon tijdens de zwangerschap. Intramusculair geïnjecteerd paliperidonpalmitaat en oraal toegediend paliperidon waren niet teratogeen in experimenteel onderzoek bij dieren, maar andere soorten reproductietoxiciteit werden wel waargenomen (zie rubriek 5.3). Pasgeborenen blootgesteld aan paliperidon tijdens het derde trimester van de zwangerschap lopen een risico op bijwerkingen na de geboorte, zoals extrapiramidale en/of ontwenningssymptomen die in ernst en duur kunnen variëren. Er zijn meldingen van rusteloosheid, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of zuigstoornissen. Pasgeborenen moeten dus zorgvuldig opgevolgd worden. Paliperidon mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij duidelijk noodzakelijk.

Borstvoeding

Paliperidon wordt in zodanige mate uitgescheiden in de moedermelk dat effecten op de zuigeling waarschijnlijk zijn bij toediening van therapeutische doses aan borstvoeding gevende vrouwen. Daarom mag paliperidon niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er werden geen relevante effecten waargenomen in niet-klinisch onderzoek.

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

Paliperidon kan een lichte of matige invloed hebben op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken, vanwege mogelijke stoornissen van het zenuwstelsel en de ogen, zoals sedatie,

slaperigheid, syncope, wazig zicht (zie rubriek 4.8). Daarom moet patiënten aangeraden worden om geen voertuig te besturen of machines te bedienen tot hun individuele gevoeligheid voor paliperidon bekend is.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen in klinische onderzoeken waren slapeloosheid, hoofdpijn, angst, infectie van de bovenste luchtwegen, reactie op de aanprikplaats, parkinsonisme, gewichtstoename, acathisie, rusteloosheid, sedatie/slaperigheid, misselijkheid, constipatie, duizeligheid, musculoskeletale pijn, tachycardie, tremor, buikpijn, braken, diarree, vermoeidheid en dystonie. Hiervan leken acathisie en sedatie/slaperigheid verband te houden met de dosis.

Tabel met lijst van bijwerkingen

Hierna volgen alle bijwerkingen die werden gemeld met paliperidon per frequentie categorie geschat uit klinische onderzoeken met paliperidonpalmitaat. De volgende termen en frequenties worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); en frequentie niet bekend (kan niet geschat worden uit de beschikbare gegevens).

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking				
	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend ^a
Infecties en parasitaire aandoeningen		Infectie van de bovenste ademhalingswegen, urineweginfecties, griep.	Longontsteking, bronchitis, luchtweginfectie, sinusitis, cystitis, oorinfectie, tonsillitis, onychomycosis, cellulitis, onderhuids abces.	Ooginfectie, acarodermatitis.	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Verlaagd aantal witte bloedcellen, anemie.	Neutropenie, trombocytopenie, verhoogd aantal eosinofielen.	Agranulocytose.
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid.		Anafylactische reactie.
Endocriene aandoeningen		Hyperprolactinemie ^b .		Onaangepaste uitscheiding van antidiuretisch hormoon, glucose in de urine.	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperglykemie, gewichtstoename, gewichtsverlies, verminderde eetlust.	Diabetes mellitus ^d , hyperinsulinemie, toegenomen eetlust, anorexie, verhoogde triglyceridenspiegel, Stijging in bloedcholesterolwaarden.	Diabetische ketoacidose, hypoglykemie, Polydipsie.	Waterintoxicatie.
Psychische stoornissen	Slapeloosheid ^e .	Rusteloosheid, depressie, angst.	Slaapstoornissen, manie, verzwakt libido,	Katatonie, toestand van verwarring,	Slaapgerelateerde eetstoornis.

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking				
	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend ^a
			zenuwachtigheid, nachtmerries.	slaapwandelen, vlak affect, anorgasmie.	
Zenuwstelselaandoeningen		Parkinsonisme ^c , acathisie ^c , sedatie/slaperigheid, dystonie ^c , duizeligheid, dyskinesie ^c , tremor, hoofdpijn.	Tardieve dyskinesie, syncope, psychomotorische hyperactiviteit, posturale duizeligheid, aandachtsstoornissen, dysarthrie, dysgeusie, hypo-esthesie, paresthesie.	Maligne neurolepticasyndroom, hersenischemie, niet reageren op stimuli, bewustzijnsverlies, verzwakt bewustzijnsniveau, convulsies ^c , evenwichtsstoornis, abnormale coördinatie, hoofdwaggelen.	Diabetisch coma.
Oogaandoeningen			Troebel zicht, conjunctivitis, droge ogen.	Glaucoom, oogbewegingsstoornissen, rollende ogen, fotofobie, versterkte traanvorming, oculaire hyperemie.	Floppy iris- syndroom (intra-operatief).
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Duizeligheid, oorsuizen, Oorpijn.		
Hartaandoeningen		Tachycardie.	Atrioventriculair blok, geleidingsstoornis, verlengd QT-interval op het ecg, posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom, bradycardie, abnormaal elektrocardiogram, palpitaties.	Voorkamerfibrillatie, sinusaritmie.	
Bloedvataandoeningen		Hypertensie.	Hypotensie, orthostatische hypotensie.	Longembolie, veneuze trombose, roodheid.	Ischemie.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hoesten, verstopte neus.	Dyspneu, fluitende ademhaling, faryngolaryngeale pijn, epistaxis.	Slaapapneusyndroom, longstuwning, luchtwegverstopping, rochel, fluitende ademhaling.	Hyperventilatie, longontsteking, aspiratie, dysfonie.
Maagdarmsstelselaandoeningen		Buikpijn, braken, misselijkheid, obstipatie, diarree, dyspepsie, tandpijn.	Abdominaal ongemak, gastro-enteritis, dysfagie, droge mond, winderigheid.	Pancreatitis, darmobstructie, gezwollen tong, fecale incontinentie, fecaloos, cheilitis.	Ileus.

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking				
	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend ^a
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde transaminasespiegel.	Verhoogde gamma-glutamyltransferasespiegel, stijging in leverenzymwaarden.		Geelzucht.
Huid- en onderhuidaandoeningen			Netelroos, jeuk, uitslag, alopecia, eczeem, droge huid, erytheem, acne.	Geneesmiddelduitslag, hyperkeratose, seborrheïsche dermatitis, haarschilfers.	Stevens-Johnson-syndroom/syndroom van Lyell, angio-oedeem, huidverkleuring, .
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Musculoskeletale pijn, rugpijn, gewrichtspijn.	Stijging in bloedcreatinefosfokinase, spierspasmen, stijve gewrichten, spierzwakte.	Rhabdomyolyse, zwelling van de gewrichten.	Abnormale houding.
Nier- en urinewegaandoeningen			Urine-incontinentie, pollakiurie, dysurie.	Urineretentie.	
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium					Neonataal geneesmiddelontwenningssyndroom (zie rubriek 4.6).
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Amenorroe	Erectiel dysfunctioneren, ejaculatiestoornis, menstruatiestoornissen ^e , gynaecomastie, galactorroe, seksuele disfunctie, borstpijn.	Priapisme. borstongemak, gezwellen borsten, borstvergroting, vaginale afscheiding.	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie, asthenie, vermoeidheid, reactie op de aanprikplaats.	Gezichtsoedeem, oedeem ^e , verhoogde lichaamstemperatuur, abnormale gang, pijn op de borst, ongemak in de borstkas, malaise, induratie.	Hypothermie, rillingen, dorst, geneesmiddelontwenningssyndroom, abces op de aanprikplaats, cellulitis op de aanprikplaats, cyste op de aanprikplaats, bloedingen op de aanprikplaats.	Verlaagde lichaamstemperatuur, necrose op de aanprikplaats, zweren op de aanprikplaats.
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Valpartijen.		

^a De frequentie van deze bijwerkingen is gekwalificeerd als “niet bekend” omdat ze niet waargenomen werden

in klinische studies met paliperidonpalmitaat. Ze werden ofwel afgeleid van spontane meldingen na het in de handel brengen en de frequentie kan niet worden bepaald, of ze werden afgeleid uit de gegevens van klinische onderzoeken over risperidon (elke toedieningsvorm) of oraal paliperidon en/of meldingen na het in de handel brengen.

^b Zie 'Hyperprolactinemie' hieronder.

^c Zie 'Extrapyramidale symptomen' hieronder.

^d In placebogecontroleerde onderzoeken werd diabetes mellitus gemeld bij 0,32 % van de met paliperidon behandelde patiënten vergeleken met 0,39 % in de placebogroep. De algemene incidentie uit alle klinische experimenten was 0,65 % bij alle met paliperidonpalmitaat behandelde patiënten

^e **Slapeloosheid** omvat: inslaapmoeilijkheden, slaapmoeilijkheden; **Convulsies** omvatten: grand mal convulsies; **Oedeem** omvat: gegeneraliseerde oedeem, perifeer oedeem, putvormend oedeem.

Menstruatiestoornissen omvat: vertraagde menstruatie, onregelmatige menstruatie, oligomenorroe

Bijwerkingen waargenomen met toedieningsvormen van risperidon

Paliperidon is de actieve metabooliet van risperidon, daarom zijn de bijwerkingsprofielen van deze stoffen (zowel van de orale als injecteerbare toedieningsvormen) relevant voor elkaar.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Anafylactische reactie

Zeldzame gevallen van anafylactische reactie na injectie met paliperidon werden gemeld tijdens de ervaring na het in de handel brengen bij patiënten die eerder oraal risperidon of oraal paliperidon verdroegen (zie rubriek 4.4).

Reacties op de aanprikplaats

De vaakst gemelde bijwerking op de aanprikplaats was pijn. De meeste van deze gemelde reacties waren van lichte tot matige ernst. Evaluaties van pijn op de aanprikplaats door de patiënt aan de hand van een visuele analoge schaal vertoonden een dalende trend in frequentie en intensiteit met de tijd in alle studies met paliperidon in fase 2 en 3. Injecties in de deltoideus werden iets pijnlijker bevonden dan overeenkomstige injecties in de gluteus. Andere reacties op de aanprikplaats waren meestal mild van intensiteit en omvatten induratie (vaak), jeuk (soms) en nodules (zelden).

Extrapyramidale symptomen (EPS)

EPS omvatte een analyse van samengevoegde gegevens van de volgende termen: parkinsonisme (waaronder speekselvloed, musculoskeletale stijfheid, parkinsonisme, kwijlen, tandradrigiditeit, bradykinesie, hypokinesie, maskergelaat, spierspanning, akinesie, nekstijfheid, spierstijfheid, parkinsongang, abnormale glabellareflex en parkinsonstremor bij rust), acathisie (waaronder acathisie, rusteloosheid, hyperkinesie en rusteloze benensyndroom), dyskinesie (dyskinesie, spiertrekkingen, choreoathetose, athetosis en myoclonus), dystonie (waaronder dystonie, hypertonie, torticollis, onwillekeurige spiercontracties, spiercontractuur, blefarospasme, oculogyratie, tongverlamming, gezichtsspasme, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, orofaryngeaal spasme, pleurothotonus, tongspasme en trismus) en tremor. Hier valt op te merken dat een breder symptomenbeeld opgenomen is, dat niet noodzakelijk een extrapyramidale oorsprong heeft.

Gewichtstoename

In een 13 weken durend onderzoek met de startdosering van 150 mg vertoonde het percentage patiënten met een abnormale gewichtstoename $\geq 7\%$ een dosisgerelateerde trend, met een incidentie van 5 % in de placebogroep vergeleken met 6 %, 8 % en 13 % in de groepen op respectievelijk 25 mg, 100 mg en 150 mg paliperidon.

Tijdens de open transitie/onderhoudsperiode van 33 weken van de studie over terugvalpreventie op lange termijn voldeed 12 % van de met paliperidon behandelde patiënten aan dit criterium (gewichtstoename $\geq 7\%$ vanaf de dubbelblinde fase tot het eindpunt); de gemiddelde (SD) gewichtsverandering vanaf de open start was + 0,7 (4,79) kg.

Hyperprolactinemie

In klinische experimenten werd een mediane toename in serumprolactine waargenomen bij patiënten

van beide geslachten die paliperidon kregen. Bijwerkingen die kunnen wijzen op een toename van de prolactineconcentratie (bv. amenorroe, galactorroe, menstruatiestoornissen, gynaecomastie) werden gemeld bij < 1 % van alle patiënten.

Klasse-effecten

Verlenging van het QT-interval, ventriculaire aritmie (ventrikelfibrillatie, ventrikeltachycardie), plotse onverklaarbare dood, hartstilstand en torsade de pointes kunnen optreden met antipsychotica.

Gevalen van veneuze trombo-embolie, ook gevallen van longembolie en gevallen van diep-veneuze trombose werden gemeld met antipsychotica (frequentie onbekend).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na de 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

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé: www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Symptomen

Over het algemeen zijn de verwachte tekenen en symptomen een versterkte vorm van de bekende farmacologische effecten van paliperidon, dus sufheid en sedatie, tachycardie en hypotensie, verlenging van het QT-interval en extrapiramidale symptomen. Torsade de pointes en ventrikelfibrillatie werden gemeld bij een patiënt in een context van overdosering met oraal paliperidon. In geval van acute overdosering moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van de inname van meerdere geneesmiddelen.

Beleid

Er moet rekening gehouden worden met de verlengde afgifte van het geneesmiddel en de lange eliminatiehalfwaardetijd van paliperidon bij de inschatting van de nodige behandeling en het herstel. Er is geen specifiek antidotum voor paliperidon. Algemene ondersteunende maatregelen zijn aangewezen. Houd de luchtwegen open en zorg voor adequate zuurstoftoevoer en beademing.

Een cardiovasculaire bewaking moet onmiddellijk worden ingezet en moet een doorlopende opvolging van het ecg omvatten voor mogelijke aritmie. Hypotensie en circulatoire collaps moeten behandeld worden met de gepaste maatregelen, zoals toediening van intraveneuze vloeistoffen en/of sympathicomimetica. In geval van ernstige extrapiramidale symptomen moeten anticholinergica worden toegediend. Nauwlettend toezicht moet volgehouden worden tot de patiënt herstelt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, andere antipsychotica.
ATC-code: N05AX13

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

Werkingsmechanisme

Paliperidon is een middel dat selectief de effecten van monoaminen blokkeert, met andere

farmacologische eigenschappen dan traditionele neuroleptica. Paliperidon bindt sterk aan serotonerge 5-HT₂- en dopaminerge D₂-receptoren. Paliperidon blokkeert ook alfa 1-adrenerge receptoren en, iets minder, H₁-histaminerge en alfa 2-adrenerge receptoren. De farmacologische activiteit van de (+)- en (-)-enantiomeren van paliperidon is kwalitatief en kwantitatief vergelijkbaar.

Paliperidon bindt niet aan cholinerge receptoren. Hoewel paliperidon een sterke D₂-antagonist is, waarvan gedacht wordt dat het de positieve symptomen van schizofrenie verlicht, veroorzaakt het minder catalepsie en onderdrukt het de motorische functies minder dan traditionele neuroleptica. Het dominerend centrale serotonineantagonisme kan de neiging van paliperidon om extrapiramidale bijwerkingen te veroorzaken tegenwerken.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Acute behandeling van schizofrenie

De werkzaamheid van paliperidon voor acute behandeling van schizofrenie werd vastgesteld in vier kortdurende (één van 9 weken en drie van 13 weken) dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken met een vaste dosis van acuut recidiverende volwassen opgenomen patiënten die voldeden aan de criteria van DSM-IV voor schizofrenie. De vaste doses paliperidon in deze studies werden toegediend op dagen 1, 8 en 36 in het onderzoek van 9 weken, en aanvullend op dag 64 van de onderzoeken van 13 weken. Er was geen aanvullende orale antipsychoticumsuppletie vereist tijdens de acute behandeling van schizofrenie met paliperidon. Het primaire werkzaamheidseindpunt was gedefinieerd als een afname van de totale scores op de positieve en negatieve syndroomsschaal (PANSS) zoals getoond in de tabel hieronder.

De PANSS is een gevalideerde inventaris met meerdere items die vijf factoren bestrijkt voor de evaluatie van positieve symptomen, negatieve symptomen, ongeorganiseerde gedachten, ongecontroleerde vijandigheid/opwinding en angst/depressie. Het functioneren werd geëvalueerd aan de hand van de schaal voor persoonlijke en sociale prestaties (PSP).

De PSP is een gevalideerde schaal voor evaluatie door een clinicus die het persoonlijk en sociaal functioneren meet op vier domeinen: sociaal zinvolle activiteiten (werk en studie), persoonlijke en sociale verhoudingen, zelfverzorging en verstorend en agressief gedrag.

In een onderzoek van 13 weken (n = 636) werden drie vaste doses paliperidon (aanvankelijke injectie in de deltoideus van 150 mg gevolgd door 3 doses in de gluteus of deltoideus van 25 mg/4 weken, 100 mg/4 weken of 150 mg/4 weken) vergeleken met placebo. Paliperidon bleek in de drie doses superieur aan placebo voor de verbetering van de totale score op de PANSS. In dit onderzoek vertoonden de behandelingsgroepen met zowel 100 mg/4 weken als 150 mg/4 weken, maar niet 25 mg/4 weken, statistische superioriteit ten opzichte van placebo voor de score op de PSP.

Deze resultaten ondersteunen de werkzaamheid voor de hele behandelingsduur en verbetering in PANSS en werden al waargenomen vanaf dag 4 met een significant verschil ten opzichte van placebo in de groepen op 25 mg en 150 mg paliperidon op dag 8.

De resultaten van de andere studies leverden statistisch significante resultaten op ten gunste van paliperidon, behalve voor de dosis van 50 mg in één studie (zie tabel hieronder).

Totale score voor de positieve en negatieve syndroomsschaal voor schizofrenie (PANSS) - verandering ten opzichte van de beginwaarde bij het eindpunt- LOCF voor Studies R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 and R092670-PSY-3007: Primaire werkzaamheidsanalyseset					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007 *	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Gemiddelde beginwaarde (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)	--	86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Gemiddelde verandering (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)		-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P-waarde (t.o.v. placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003	n = 132	--	n = 93	n = 94	n = 30
Gemiddelde beginwaarde (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)

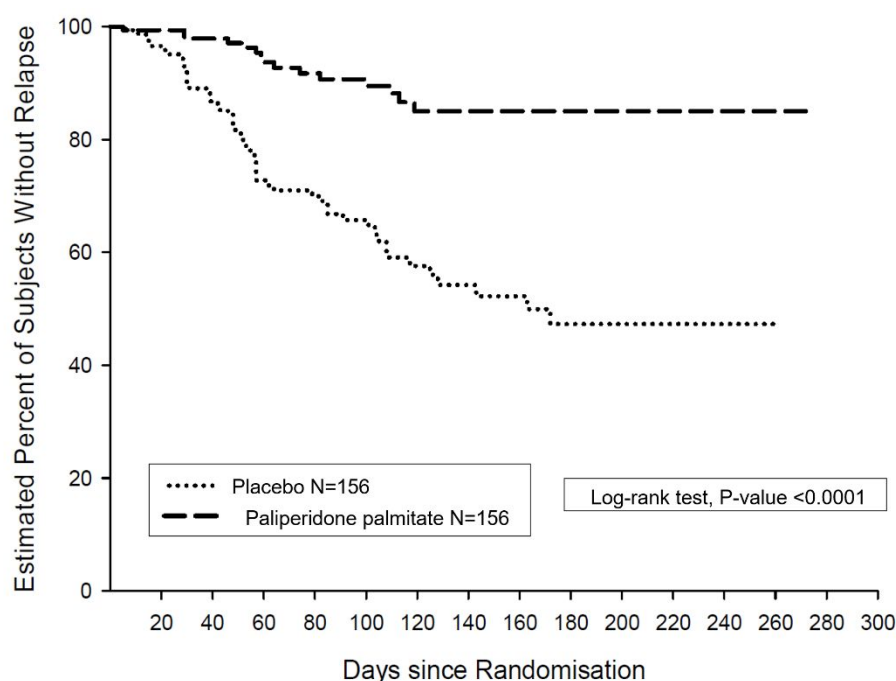
Gemiddelde verandering (SD)	-4,1 (21,01)		-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P-waarde (t.o.v. placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Gemiddelde beginwaarde (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	--
Gemiddelde verandering (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	
P-waarde (t.o.v. placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Gemiddelde beginwaarde (SD)	87,8 (13,90)	--	88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	--
Gemiddelde verandering (SD)	6,2 (18,25)		-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	
P-waarde (t.o.v. placebo)	--		0,001	< 0,0001	

* Voor studie R092670-PSY-3007 werd een startdosis van 150 mg gegeven aan alle patiënten in de paliperidongroepen op dag 1, daarna gevolgd door de toegewezen dosis.

Noot: Een negatieve verandering in score wijst op een verbetering.

Behoud van symptoomcontrole en uitstel van terugval van schizofrenie

De werkzaamheid van paliperidon in het behoud van de symptomatische controle en uitstel van terugval van schizofrenie werd vastgesteld in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met flexibele dosis over langere termijn met 849 niet-bejaarde volwassen patiënten die voldeden aan de criteria van DSM-IV voor schizofrenie. Dit onderzoek omvatte een open acute behandeling van 33 weken met stabilisatiefase, een gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde fase voor observatie van terugval, en een open extensieperiode van 52 weken. In dit onderzoek werden paliperidondoses van 25, 50, 75 en 100 mg maandelijks toegediend; de dosis van 75 mg was alleen toegestaan in de open extensiestudie van 52 weken. De patiënten startten met flexibele doses (25-100 mg) paliperidon tijdens een transitieperiode van 9 weken, gevolgd door een onderhoudsperiode van 24 weken, waarin de patiënten een PANSS-score ≤ 75 moesten vertonen. Doseringaanpassingen waren alleen toegestaan in de eerste 12 weken van de onderhoudsperiode. In totaal 410 gestabiliseerde patiënten werden gerandomiseerd naar ofwel paliperidon (mediane duur 171 dagen [spreiding 1 dag tot 407 dagen]) ofwel placebo (mediane duur 105 dagen [spreiding 8 dagen tot 441 dagen]) tot ze een terugval meemaakten van de schizofreniesymptomen in de dubbelblinde fase met variabele duur. Het onderzoek werd vroegtijdig stopgezet om werkzaamheidsredenen omdat er een significant langere tijd tot terugval ($p < 0,0001$, Figuur 1) werd waargenomen bij patiënten behandeld met paliperidon t.o.v. placebo (risicoverhouding = 4,32; 95% BI: 2,4-7,7).



Figuur 1: Kaplan-Meier-plot van tijd tot terugval – tussentijdse analyse (Intent-to-treat tussentijdse Analysezet)

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 het referentiegeneesmiddel dat paliperidon bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten met schizofrenie. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Paliperidonpalmitaat is de palmitaatesterprodrug van paliperidon. Door de uiterst slechte wateroplosbaarheid lost paliperidonpalmitaat na intramusculaire injectie traag op voordat het gehydrolyseerd wordt tot paliperidon en opgenomen in de systemische circulatie. Na één enkele intramusculaire dosis stijgt de plasmaconcentratie van paliperidon geleidelijk tot een maximum in een mediane T_{max} van 13 dagen. De vrijgave van de werkzame stof begint al vanaf dag 1 en duurt ten minste 4 maanden.

Na intramusculaire injectie van eenmalige doses (25-150 mg) in de musculus deltoideus, werd gemiddeld een 28 % hogere C_{max} waargenomen dan bij injectie in de gluteus. De twee intramusculaire startinjecties in de deltoideus van 150 mg op dag 1 en 100 mg op dag 8 helpen om de therapeutische concentraties snel te bereiken. Het vrijgaveprofiel en toedieningsschema van paliperidon levert aanhoudende therapeutische concentraties op. De totale blootstelling aan paliperidon was na toediening evenredig met de dosis over een spreiding van 25-150 mg, en minder dan evenredig met de dosis voor C_{max} bij doses boven 50 mg. De gemiddelde piek:dalratio bij evenwicht voor een paliperidondosis van 100 mg was 1,8 na toediening in de gluteus en 2,2 na toediening in de deltoideus. De mediane schijnbare halfwaardetijd van paliperidon na toediening over een dosisspreiding van 25-150 mg lag in het bereik van 25-49 dagen.

De absolute biobeschikbaarheid van paliperidonpalmitaat na de toediening van paliperidon is 100%.

Na toediening van paliperidonpalmitaat gaan de (+)- en (-)-enantiomeren van paliperidon in elkaar over, om een AUC-verhouding (+) tot (-) te bereiken van ongeveer 1,6-1,8.

Racemisch paliperidon bindt voor tot 74% aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie en eliminatie

Eén week na toediening van een eenmalige orale dosis van 1 mg met onmiddellijk afgegeven ¹⁴C-paliperidon, werd 59 % van de dosis in onveranderde vorm uitgescheiden in de urine, wat erop wijst dat paliperidon niet verregaand wordt afgebroken in de lever. Ongeveer 80% van de totale radioactieve dosis werd teruggevonden in de urine en 11 % in de feces. Vier metabolische reactieketens werden *in vivo* geïdentificeerd, waarvan geen enkele instond voor meer dan 6,5 % van de dosis: dealkylatie, hydroxylatie, dehydrogenatie en afsplitsing van benzisoxazol. Hoewel *in vitro* onderzoeken hebben gewezen op een rol voor CYP2D6 en CYP3A4 in het metabolisme van paliperidon, zijn er geen aanwijzingen *in vivo* dat deze isozymen een significante rol spelen in het metabolisme van paliperidon. De populatiefarmacokinetische analyses wezen niet op een zichtbaar verschil in de schijnbare klaring van paliperidon na toediening van oraal paliperidon tussen verregaande metaboliseerders en slechte metaboliseerders van substraten van CYP2D6. *In vitro* onderzoeken met humane levermicrosomen hebben aangetoond dat paliperidon niet aanzienlijk het metabolisme inhibeert van geneesmiddelen gemetaboliseerd door isozymen van cytochroom P450, waaronder CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 en CYP3A5.

In vitro onderzoeken hebben aangetoond dat paliperidon een substraat is van P-gp en een zwakke remmer van P-gp bij hoge concentraties. Er zijn geen *in vivo* gegevens beschikbaar en de klinische relevantie is onbekend.

Langwerkende injectie met paliperidonpalmitaat t.o.v. oraal paliperidon met verlengde afgifte

Paliperidon EG is ontworpen om paliperidon af te leveren over een maandelijkse periode terwijl oraal paliperidon met verlengde afgifte dagelijks wordt toegediend. Het startschema voor paliperidon (150 mg/100 mg in de musculus deltoideus op dag 1/dag 8) is berekend om snel de evenwichtsconcentraties voor paliperidon te bereiken bij aanvang van de therapie zonder orale suppletie.

Over het algemeen lagen de algemene aanvankelijke plasmaconcentraties voor paliperidon binnen de blootstellingsspreiding waargenomen met 6-12 mg oraal paliperidon met verlengde afgifte. Met dit startschema voor paliperidon konden patiënten in hetzelfde blootstellingsvenster blijven als met 6-12 mg oraal paliperidon met verlengde afgifte, ook op dagen met dalconcentraties vóór de toediening (dag 8 en dag 36). Vanwege het verschil in mediane farmacokinetische profielen tussen de twee geneesmiddelen, is voorzichtigheid geboden bij rechtstreekse vergelijking van hun farmacokinetische gegevens.

Leverinsufficiëntie

Paliperidon wordt niet verregaand afgebroken in de lever. Hoewel paliperidon niet werd bestudeerd bij patiënten met leverinsufficiëntie, hoeft de dosis niet aangepast te worden bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie. In een studie met oraal paliperidon bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B) waren de plasmaconcentraties van vrij paliperidon vergelijkbaar met die van gezonde patiënten. Paliperidon werd niet bestudeerd bij patiënten met ernstig leverfalen.

Nierinsufficiëntie

De dispositie van een eenmalige orale dosis van 3 mg paliperidontabletten met verlengde afgifte werd bestudeerd bij patiënten met variërende graden van nierfunctie. De eliminatie van paliperidon nam af met de geschatte creatinineklaring. De totale klaring van paliperidon was bij patiënten met een verstoorde nierfunctie gemiddeld 32% lager bij licht ($\text{CrCl}=50$ tot <80 ml/min), 64% lager bij matig ($\text{CrCl}=30$ tot <50 ml/min) en 71% lager bij ernstig ($\text{CrCl}=10$ tot <30 ml/min) nierfalen, wat overeenkomt met een gemiddelde toename van de blootstelling (AUC_{inf}) met respectievelijk een factor 1,5, 2,6 en 4,8 ten opzichte van gezonde patiënten. Op basis van een beperkt aantal observaties met paliperidon bij patiënten met mild nierfalen en farmacokinetische simulaties is een lagere dosis aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Oudere patiënten

De populatiefarmacokinetische analyse leverde geen bewijs van aan de leeftijd gerelateerde farmacokinetische verschillen.

Body mass index (BMI)/lichaamsgewicht

Farmacokinetisch onderzoek met paliperidonpalmitaat heeft iets lagere (10 - 20 %) plasmaconcentraties vertoond voor paliperidon bij patiënten met overgewicht of zwaarlijvigheid dan bij patiënten met een normaal gewicht (zie rubriek 4.2).

Ethniciteit

Populatiefarmacokinetische analyse van gegevens van studies met oraal paliperidon leverden geen bewijs van aan het ras gerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van paliperidon na toediening ervan.

Geslacht

Er werden geen klinisch significante verschillen waargenomen tussen mannen en vrouwen.

Rokersstatus

Op basis van onderzoek *in vitro* met menselijke leverenzymen, is paliperidon geen substraat voor CYP1A2. Roken zou dan ook geen effect moeten hebben op de farmacokinetiek van paliperidon. Het effect van roken op de farmacokinetiek van paliperidon werd niet bestudeerd met paliperidon. Een populatiefarmacokinetische analyse met de gegevens voor orale paliperidontabletten met verlengde afgifte heeft gewezen op een iets lagere blootstelling aan paliperidon bij rokers dan bij niet-rokers. Het verschil is waarschijnlijk niet klinisch relevant.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsstudies met herhaalde toediening van intramusculair geïnjecteerd paliperidonpalmitaat (de toedieningsvorm voor 1 maand) en oraal toegediend paliperidon bij ratten en honden wezen voornamelijk op farmacologische effecten, zoals sedatie en door prolactine gemedieerde effecten op de melkklieren en genitalia. Bij dieren behandeld met paliperidonpalmitaat werd een inflammatoire reactie waargenomen op de intramusculaire aanprikplaats. Af en toe ontstond er een abces.

In reproductiestudies bij ratten met oraal risperidon, dat verregaand wordt omgezet in paliperidon bij ratten en mensen, werden bijwerkingen waargenomen op het geboortegewicht en de overleving van de nakomelingen. Er werden geen embryotoxiciteit of misvormingen waargenomen na intramusculaire toediening van paliperidonpalmitaat aan drachtige ratten tot de hoogste dosis (160 mg/kg/dag) die overeenkomt met 4,1 keer de blootstelling bij mensen bij de maximale aanbevolen dosis van 150 mg. Andere dopamine-antagonisten toegediend aan drachtige dieren hebben negatieve effecten vertoond op het leergedrag en de motorische ontwikkeling in de nakomelingen.

Paliperidonpalmitaat en paliperidon waren niet genotoxisch. In onderzoeken naar het carcinogeen potentieel van oraal risperidon bij ratten en muizen werden er toenames waargenomen in hypofyseadenomen (muizen), endocriene pancreasadenomen (ratten) en melkklieradenomen (beide soorten). Het carcinogeen potentieel van intramusculair geïnjecteerd paliperidonpalmitaat werd geëvalueerd bij ratten. Er was een statistisch significante toename in melkklieradenocarcinomen bij wijfjesratten bij 10, 30 en 60 mg/kg/maand. Mannetjesratten vertoonden een statistisch significante toename in melkklieradenomen en carcinomen bij 30 en 60 mg/kg/maand, wat overeenkomt met 1,2 en 2,2 keer de blootstelling bij de maximale aanbevolen dosis van 150 mg voor mensen. Deze tumoren kunnen te maken hebben met langdurig dopamine D2-antagonisme en hyperprolactinemie. De relevantie van deze tumorbevindingen bij knaagdieren voor het risico bij de mens is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polysorbaat 20 (E 432)
Macrogol
Citroenzuur.monohydraat (E 330)
Dinatriumfosfaat (E 339)
Natriumdiwaterstoffosfaat.monohydraat
Natriumhydroxide (E 542) (voor aanpassing van de pH)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit (cyclische olefinecopolymeer) met zuiger en flensuitbreiding/backstop met een zuigerstop (bromobutylrubber) en tip-dop geleverd met twee naalden voor injectie (22 g x 1 ½", 38 mm

x 0,7 mm veiligheidsnaald en 23 g x 1", 25 mm x 0,6 mm veiligheidsnaald).

Verpakkingsgrootten:

De verpakking bevat 1 voorgevulde spuit en 2 naalden

[Pakket voor start van de behandeling:]

Elke verpakking bevat 1 doos met een met Paliperidon EG 150 mg voorgevulde spuit en 2 naalden en 1 doos met een met Paliperidon EG 100 mg voorgevulde spuit en 2 naalden.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
B-1020 Brussel

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

Paliperidone EG 25 mg : BE663001
Paliperidone EG 50 mg : BE663002
Paliperidone EG 75 mg : BE663003
Paliperidone EG 100 mg : BE663004
Paliperidone EG 150 mg : BE663005
Paliperidone EG 150 mg + 100 mg : BE663006

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

05/08/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 08/2024.