

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paliperidon Sandoz retard 3 mg, tabletten met verlengde afgifte  
Paliperidon Sandoz retard 6 mg, tabletten met verlengde afgifte  
Paliperidon Sandoz retard 9 mg, tabletten met verlengde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE FORM

Tablet met verlengde afgifte.

### *3 mg tabletten met verlengde afgifte:*

tabletten met verlengde afgifte zijn witte tot grijsachtige, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten, met een mogelijk ongelijk oppervlak met de opdruk "P3" aan één zijde van de tablet.

### *6 mg tabletten met verlengde afgifte:*

tabletten met verlengde afgifte zijn bruinachtige, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met een mogelijk ongelijk oppervlak met de opdruk "P6" aan één zijde van de tablet.

### *9 mg tabletten met verlengde afgifte:*

tabletten met verlengde afgifte zijn rozige, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met een mogelijk ongelijk oppervlak met de opdruk "P9" aan één zijde van de tablet.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Paliperidon Sandoz is bestemd voor de behandeling van schizofrenie bij volwassenen en adolescenten van 15 jaar en ouder. Paliperidon Sandoz is bestemd voor de behandeling van schizo-affectieve stoornis bij volwassenen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### *Schizofrenie (volwassenen)*

De aanbevolen dosering van Paliperidon Sandoz 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 Sandoz voor de behandeling van schizoaffectieve stoornis 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 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 Sandoz 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 ( $\geq 80$  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 Sandoz 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 Sandoz bij patiënten ouder dan 65 jaar met schizoaffectieve stoornis zijn niet onderzocht.

#### *Leverinsufficiëntie*

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

#### *Nierinsufficiëntie*

Voor patiënten met een milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\geq 50$  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  $\geq 10$  tot  $< 50$  ml/min), bedraagt de aanbevolen startdosis van Paliperidon Sandoz 3 mg om de andere dag, deze kan verhoogd worden tot eenmaal daags 3 mg na een klinische herevaluatie. Aangezien Paliperidon Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz is 6 mg.

Adolescenten die 51 kg of meer wegen: de maximale aanbevolen dagelijkse dosis Paliperidon Sandoz 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 Paliperidon Sandoz 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 Sandoz bij kinderen jonger dan 12 jaar.

*Schizoaffectieve stoornis:* de veiligheid en werkzaamheid van Paliperidon Sandoz 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 Sandoz bij kinderen jonger dan 12 jaar.

*Andere bijzondere groepen* Er wordt geen dosisaanpassing van Paliperidon Sandoz aanbevolen op basis van geslacht, ras of rookgedrag.

### **Wijze van toediening**

Paliperidon Sandoz dient oraal te worden ingenomen. Paliperidon Sandoz 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 Sandoz dient te worden afgestemd op de voedselinname (zie rubriek 5.2). De patiënt dient instructie te krijgen om Paliperidon Sandoz 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, voor risperidon, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Patiënten met schizoaffectieve stoornis die worden behandeld met paliperidon moeten zorgvuldig worden opgevolgd voor een mogelijke omschakeling van manische naar depressieve symptomen.

#### **QT- interval**

Voorzichtigheid is geboden wanneer Paliperidon Sandoz 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 serumcreatinefosfokinasespiegels, 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 Sandoz, 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 gezicht. Als tekenen of symptomen van tardieve dyskinesie zich voordoen, dient men te overwegen het gebruik van alle antipsychotica, inclusief Paliperidon Sandoz, te staken.

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

### Leukopenie, neutropenie, and agranulocytose

Bij antipsychotica, waaronder Paliperidon Sandoz, 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 Sandoz 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 10<sup>9</sup> /l) moeten stoppen met Paliperidon Sandoz 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 Sandoz, 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 Sandoz 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 Sandoz (3, 6, 9 en 12 mg) werd orthostatische hypotensie gemeld door 2,5% van de patiënten die met Paliperidon Sandoz werden behandeld, in vergelijking met 0,8% bij de patiënten die met placebo werden behandeld. Paliperidon Sandoz 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 (bijv. dehydratie en hypovolemie).

#### Convulsies

Paliperidon Sandoz 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 Sandoz-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 nietvervormbare formuleringen met verlengde afgifte. Door deze formulering voor gereguleerde afgifte dient Paliperidon Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson en met Lewy-body-dementie, aangezien er bij beide groepen 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 metaboliet 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz, 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

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.

#### Hulpstoffen

Paliperidon Sandoz bevat natrium.

Dit geneesmiddel bevat 15,74 mg natrium per 3 mg, 6 mg en 9 mg tablet met verlengde afgifte, overeenkomend met 0,79% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Men dient voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van Paliperidon Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz en lithium uitgevoerd; het is echter onwaarschijnlijk dat zich een farmacokinetische interactie voordoet.

Gelijktijdige toediening van Paliperidon Sandoz 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 Sandoz met valproaat seminatrium tabletten met verlengde afgifte verhoogde de blootstelling aan paliperidon (zie hieronder).

#### Mogelijke effecten van andere geneesmiddelen op Paliperidon Sandoz

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 Sandoz 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 P-glycoproteïne (P-gp)-substraat is.

De gelijktijdige toediening van Paliperidon Sandoz eenmaal daags met 200 mg carbamazepine tweemaal daags veroorzaakte een daling van ongeveer 37% in de gemiddelde 'steady-state' maximale plasmaconcentratie 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 Sandoz opnieuw te worden geëvalueerd en zonodig te worden verhoogd. Anderzijds dient bij het stopzetten van een behandeling met carbamazepine de dosis van Paliperidon Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz, na klinische beoordeling, gelijktijdig met valproaat wordt toegediend, moet een dosisverlaging van Paliperidon Sandoz worden overwogen.

#### Gelijktijdig gebruik van Paliperidon Sandoz met risperidon

Gelijktijdig gebruik van Paliperidon Sandoz 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 Sandoz met psychostimulantia

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

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van 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 Sandoz 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 paliperidon in die mate in de moedermelk uitgescheiden dat effecten op het kind waarschijnlijk zijn. Paliperidon Sandoz 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 Sandoz.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Volwassenen

##### *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

De meest gerapporteerde bijwerkingen die in klinische studies bij volwassenen werden gemeld, zijn hoofdpijn, insomnia, 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, electrocardiogram 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 Sandoz-dosisgroep een hoger percentage patiënten die tegelijkertijd werden behandeld met een antidepressivum of stemmingsstabilisator bijwerkingen dan patiënten die alleen Paliperidon Sandoz 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 Sandoz 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 klassen	Bijwerking				
	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		bronchitis, infectie van de bovenste luchtwegen, sinusitis, urineweginfec tie, influenza	pneumonie, luchtweginfectie, cystitis, oorinfectie, tonsillitis	ooginfectie, onychomycose, cellulitis, acarodermatitis	
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>			aantal witte bloedcellen verlaagd, trombocytopenie, anemie, hematocriet verlaagd	agranulocytose <sup>c</sup> , neutropenie, eosinofielentelling verhoogd	
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>				anafylactische reactie, overgevoeligheid	
<b>Endocriene aandoeningen</b>			hyperprolactinemi e <sup>a</sup>	antidiuretisch hormoonsecretiedefi ciëntie <sup>c</sup> , glucose in urine	
<b>Voedings- en stofwisselingss toor-nissen</b>		gewichtstoena me, gestimuleerde eetlust, gewicht verlaagd, verminderde eetlust	diabetes mellitus <sup>d</sup> , hyperglykemie, taille-omtrek toegenomen, anorexie, bloed triglyceriden verhoogd	waterintoxicatie, diabetische ketoacidose <sup>c</sup> , hypoglykemie, polydipsie, bloed cholesterol verhoogd	hyperinsuli nemie
<b>Psychische stoornissen</b>	insomnia <sup>c</sup>	manie, agitatie, depressie, angst	slaapstoornis, verwarde toestand, verminderd libido, anorgasmie, zenuwachtigheid, nachtmerrie	katatonie, somnambulisme, afgestompt affect <sup>c</sup>	
<b>Zenuwstelsela n-doeningen</b>	parkinsoni sme <sup>b</sup> , acathisie <sup>b</sup> , sedatie/ somnolenti e, hoofdpijn	dystonie <sup>b</sup> , duizeligheid, dyskinesie <sup>b</sup> , tremor <sup>b</sup>	tardieve dyskinesie, convulsie <sup>e</sup> , syncope, psychomotorische hyperactiviteit, orthostatische hypotensie, aandachtsstoornis, dysartrie, dysgeusie, hypo- esthesie, paresthesie	maligne neuroleptica- syndroom, cerebrale ischemie, niet-reagerend op prikkels <sup>c</sup> , bewustzijnsverlies, verminderd bewustzijn <sup>c</sup> , diabetisch coma <sup>c</sup> evenwichtsstoornis, coördinatie afwijkend, titubatie van het hoofd <sup>c</sup>	

<b>Oogaandoeningen</b>		gezichtsvermogen wazig	fotofobie, conjunctivitis, droog oog	glaucoom, oogbewegingsafwijking <sup>c</sup> , oogrollen <sup>c</sup> , traanproductie verhoogd, oculaire hyperemie	
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>			vertigo, tinnitus, oorpijn		
<b>Hartaandoeningen</b>		atrioventriculaire blok, geleidingsstoornis, electrocardiogram QT verlengd, bradycardie, tachycardie	sinusaritmie, electrocardiogram abnormaal, hartkloppingen	atriumfibrillatie, posturele orthostatische tachycardie-syndroom <sup>c</sup>	
<b>Bloedvataandoeningen</b>		orthostatische hypotensie, hypertensie	hypotensie	longembolie, veneuze trombose, ischemie, overmatig blozen	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>		faryngolaryngeale pijn, hoest, neuscongestie	dyspneu, piepen, bloedneus	slaapapneusyndroom, hyperventilatie, aspiratiepneumonie, luchtwegcongestie, dysfonie	longstuwing
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>		abdominale pijn, abdominaal ongemak, braken, nausea, constipatie, diarree, dyspepsie, droge mond, tandpijn	gezwollen tong, gastro-enteritis, dysfagie, flatulentie	pancreatitis <sup>c</sup> , intestinale obstructie, ileus, fecale incontinentie, fecaloom <sup>c</sup> , cheilitis	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		transaminasen verhoogd	gamma-glutamyltransferase verhoogd, leverenzym verhoogd	geelzucht	

<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>		pruritus, rash	urticaria, alopecia, eczeem, acne	angio-oedeem, geneesmiddeleneruptie <sup>c</sup> , hyperkeratose, droge huid, erytheem, huidverkleuring, seborroïsche dermatitis, hoofdroos	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>		musculoskeletale pijn, rugpijn, artralgie	bloed creatinefosfokinase verhoogd, spierspasmen, gewrichtsstijfheid, gewrichtszwelling, spierzwakte, nekpijn	rabdomyolyse <sup>c</sup> , houding afwijkend <sup>c</sup>	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			urine-incontinentie, pollakisurie, urineretentie, dysurie		
<b>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</b>				neonataal onttrekkingssyndroom (zie rubriek 4.6) <sup>c</sup>	
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>		amenorroe	erectiestoornissen, ejaculatiestoornis, menstratiestoornis <sup>c</sup> , galactorroe, seksuele disfunctie, pijn in de borsten, gevoelige borsten	priapisme <sup>c</sup> , uitstel van menstruatie <sup>c</sup> , gynaecomastie, bloedaandrang in de borsten, borstvergroting <sup>c</sup> , borstuitvloed, vaginale afscheiding	
<b>Algemene aandoeningen</b>		pyrexie, asthenie, vermoeidheid	gezichtsoedeem, oedeem <sup>c</sup> , koude rillingen, lichaamstemperatuur verhoogd, gangafwijking, dorst, borstkaspijn, ongemak op de borst, malaise	hypothermie <sup>c</sup> , lichaamstemperatuur verlaagd <sup>c</sup> , geneesmiddelonttrekkingssyndroom <sup>c</sup> , induratie <sup>c</sup>	
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>			vallen		

<sup>a</sup> Zie 'Hyperprolactinemie' hieronder.

<sup>b</sup> Zie 'Extrapiramidale symptomen' hieronder.

- c Niet waargenomen in klinische studies met Paliperidon Sandoz maar waargenomen in de post-marketing omgeving met paliperidon
- d In placebogecontroleerde pivotal studies werd diabetes mellitus gemeld bij 0,05% van de met Paliperidon Sandoz behandelde personen, tegenover 0% in de placebogroep. De totale incidentie uit alle klinische studies was 0,14% bij alle personen behandeld met Paliperidon Sandoz.
- 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 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 Sandoz.

**Psychische stoornissen:** slaapgerelateerde 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 Sandoz. Bij de twee hogere doseringen van Paliperidon Sandoz (9 en 12 mg) werd een dosisafhankelijkheid voor EPS gezien. In de studies naar schizo-affectieve 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 Sandoz vergelijkbaar was met placebo, en de incidentie van gewichtstoename bij de doseringen 9 mg en 12 mg Paliperidon Sandoz bleek hoger te zijn in vergelijking met placebo.

In de klinische studies naar schizo-affectieve stoornis had een hoger percentage patiënten die met Paliperidon Sandoz 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 Sandoz 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 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 metaboliet 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 Sandoz 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 Sandoz, 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 Sandoz ontvingen dan bij volwassenen die Paliperidon Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz - 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 Sandoz (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 Sandoz 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 Sandoz 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

Krijgt u last van bijwerkingen neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **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 laxerend middel 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, andere antipsychotica, ATC-code: N05AX13

Paliperidon Sandoz 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-HT<sub>2</sub>- en dopaminerge D<sub>2</sub>-receptoren. Paliperidon blokkeert ook de alfa-1-adrenerge receptoren en in iets mindere mate de H<sub>1</sub>-histaminerge en alfa<sub>2</sub>-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 Sandoz kan de neiging tot het veroorzaken van extrapiramidale bijwerkingen verminderen.

### Klinische werkzaamheid

#### *Schizofrenie*

De werkzaamheid van Paliperidon Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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: <i>Intent-to-Treat</i> Analyse Set					
	Placebo	Paliperidon 3 mg	Paliperidon 6 mg	Paliperidon 9 mg	Paliperidon 12 mg
<b>R076477-SCH-303</b>	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Gemiddeld bij uitgangswaarde	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
(SD) 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)
<b>R076477-SCH-304</b>	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Gemiddeld bij uitgangswaarde	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
(SD) 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)

<b>R076477-SCH-305</b>	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Gemiddeld bij uitgangswaarde	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
(SD) Gemiddelde verandering (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
P-waarde (vs.placebo)		<0,001		<0,001	
Verskil '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.

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

In een langetermijnstudie om het onderhoudseffect na te gaan, bleek Paliperidon Sandoz 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 Sandoz (dosis variërend van 3 tot 15 mg eenmaal daags), werden de patiënten dubbelblind gerandomiseerd aan een verdere behandeling met Paliperidon Sandoz 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 Sandoz ten opzichte van placebo ( $p=0,0053$ ).

#### *Schizoaffectieve stoornis*

De werkzaamheid van Paliperidon Sandoz 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 Sandoz (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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz-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 Sandoz-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 verlagen naar 3 mg/dag) was Paliperidon Sandoz 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 Sandoz-dosisgroep in de tweede studie.

De resultaten van beide studies samengenomen (gepoolde studiegegevens), tonen aan dat Paliperidon Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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  $\leq 2$ ) als secundair eindpunt.

Schizoaffectieve stoornis-studies: primaire werkzaamheidsparameter, verandering in de PANSS-totaalscore ten opzichte van de uitgangswaarde voor de studies R076477-SCA-3001 and R076477-SCA-3002: <i>Intent-to-Treat Analyse Set</i>				
	Placebo	Paliperidon Lagere Dosis (3-6 mg)	Paliperidon Hogere Dosis (9-12 mg)	Paliperidon Flexibele Dosis (3-12 mg)
<b>R076477-SCA-3001</b>	(N=107)	(N=105)	(N=98)	
Gemiddeld bij uitgangswaarde (SD)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Gemiddelde verandering (SD) P-waarde (vs.placebo) Verschil 'LS Means' (SE)	-21,7 (21,4)	0,187 (-3,6 (2,7))	0,003 (-8,3 (2,8))	
<b>R076477-SCA-3002</b>	(N=93)			(N=211)
Gemiddeld bij uitgangswaarde (SD)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Gemiddelde verandering (SD) P-waarde (vs.placebo) Verschil 'LS Means' (SE)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23) <0,001 -13,5 (2,63)

NB: Een negatieve verandering in de score duidt op verbetering. LOCF = last observation carried forward (waarden laatste observatie gebruikt).

Schizoaffectieve stoornis-studies: secundaire werkzaamheidsparameter, percentage patiënten met responderstatus bij LOCF-eindpunt: Studies R076477-SCA-3001 and R076477-SCA-3002: <i>Intent-to-Treat Analyse Set</i>				
	Placebo	Paliperidon Lagere Dosis (3-6 mg)	Paliperidon Hogere Dosis (9-12 mg)	Paliperidon Flexibele Dosis (3-12 mg)
<b>R076477-SCA-3001</b>				
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	
<b>R076477-SCA-3002</b>				
N	93			210
Responder, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Niet-responder, n (%) P-waarde (vs Placebo)	67 (72,0)			125 (59,5) 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 Sandoz in alle subgroepen van pediatrische patiënten met schizoaffectieve stoornissen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

#### **De werkzaamheid van Paliperidon Sandoz voor de behandeling van schizofrenie bij adolescenten tussen 12 en 14 jaar is niet vastgesteld.**

De werkzaamheid van Paliperidon Sandoz bij adolescenten met schizofrenie (Paliperidon Sandoz  $n=149$ , 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 Sandoz bij adolescente personen 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.

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 Dosis 3 of 6 mg* N=48	Paliperidon Hogere Dosis 6 of 12 mg** N=47
<b>Verandering in PANSS Score</b>	90,6 (12,13) - 7,9 (20,15)			
Gemiddelde uitgangswaarde (SD)		91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Gemiddelde verandering (SD)		-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
P-waarde (vs Placebo)		0,508	0,006	0,086
Vershil 'LS Means' (SE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)

<b>Responderanalyse</b>				
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  $\geq 51$  kg

\*\* Hoge dosis: 6 mg voor deelnemers < 51 kg, 12 mg voor deelnemers  $\geq 51$  kg

De werkzaamheid van Paliperidon Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz- 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
<b>Verandering in PANSS-score eindpunt acute fase, 8 weken</b>		
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	
Vershil 'LS means' (SE)	0,1 (1,83)	
<b>Verandering in PANSS-score eindpunt na 26 weken</b>		
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)	
<b>Responderanalyse eindpunt na 26 weken</b>		
Responder, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Niet-responder, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
P-waarde (vs aripiprazol)	0,444	

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

### Absorptie

Na een enkele dosis vertoont Paliperidon Sandoz 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 Sandoz binnen 4-5 dagen steady-state-concentraties van paliperidon bereikt.

Paliperidon is de actieve metaboliet van risperidon. De afgiftekenmerken van Paliperidon Sandoz 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 Sandoz 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  $\alpha$ 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 Sandoz 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, 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.

#### 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 ( $\text{CrCl} \geq 80$  ml/min) 23 uur bedraagt.

#### Ouderen

Gegevens uit farmacokinetisch onderzoek bij ouderen ( $\geq 65$  jaar,  $n=26$ ) wezen erop dat de klaring van paliperidon bij steady-state na inname van Paliperidon Sandoz 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  $\geq 51$  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 Sandoz met betrekking tot het ras.

#### Geslacht

De klaring van paliperidon na inname van Paliperidon Sandoz 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**

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

*Tablet kern:*

Macrogol 200 000  
Macrogol 7 000 000  
Butylhydroxytolueen (E 321)  
Povidon K30  
Natriumchloride  
Microkristallijne cellulose  
Magnesium stearaat  
IJzeroxide, rood (E 172)  
Hydroxypropylcellulose

*Coating:*

[3 mg, 6 mg, 9 mg]

Celluloseacetaat  
Macrogol 4 000  
Hypromellose 6cP  
Titaniumdioxide (E 171)  
Talk  
Propyleenglycol

[6 mg]

IJzeroxide, geel (E 172)

[9 mg]

IJzeroxide, rood (E 172)

*Drukinkt:*

Schellak  
IJzeroxide, zwart (E 172)  
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.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De tabletten met verlengde afgifte zijn verpakt in OPA/AL/PVC/Aluminium eenheidsblisterverpakkingen en verpakt in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten van 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 49 x 1, 56 x 1 en 98 x 1 tabletten met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

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

Paliperidon Sandoz retard 3 mg, tabletten met verlengde afgifte - RVG 121621  
Paliperidon Sandoz retard 6 mg, tabletten met verlengde afgifte - RVG 121622  
Paliperidon Sandoz retard 9 mg, tabletten met verlengde afgifte - RVG 121623

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 juli 2018  
Datum van laatste verlenging: 28 mei 2023

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 2 maart 2024