

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Palmeux 25 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit  
Palmeux 50 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit  
Palmeux 75 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit  
Palmeux 100 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit  
Palmeux 150 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

#### 25 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Elke voorgevulde spuit bevat paliperidonpalmitaat, equivalent aan 25 mg paliperidon.

#### 50 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Elke voorgevulde spuit bevat paliperidonpalmitaat, equivalent aan 50 mg paliperidon.

#### 75 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Elke voorgevulde spuit bevat paliperidonpalmitaat, equivalent aan 75 mg paliperidon.

#### 100 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Elke voorgevulde spuit bevat paliperidonpalmitaat, equivalent aan 100 mg paliperidon.

#### 150 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

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).

Osmolaliteit 220-320 mOsm/kg

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Palmeux is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij volwassen patiënten die reeds gestabiliseerd zijn met paliperidon of risperidon.

In een selectieve groep volwassen patiënten met schizofrenie en een eerdere respons op oraal paliperidon of risperidon kan Palmeux worden gebruikt zonder voorafgaande stabilisatie op een orale behandeling, als de psychotische symptomen mild tot matig zijn en een langwerkende injecteerbare behandeling vereist is.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De aanbevolen startdosis van Palmeux is 150 mg op behandeldag 1 en 100 mg één week later (dag 8), beide toegediend in de deltaspier om snel therapeutische concentraties te bereiken (zie rubriek 5.2). De derde dosis dient één maand na de tweede startdosis te worden toegediend. De aanbevolen maandelijkse onderhoudsdosis is 75 mg; sommige patiënten kunnen baat hebben bij een hogere of lagere dosis binnen het aanbevolen bereik van 25 tot 150 mg, afhankelijk van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de individuele patiënt. Voor patiënten met overgewicht of voor obese patiënten kunnen doses in het bovenste deel van het aanbevolen bereik nodig zijn (zie rubriek 5.2). Na de tweede startdosis kunnen de maandelijkse onderhoudsdoses worden toegediend in de delta- of in de bilspier.

De onderhoudsdosis kan maandelijks worden aangepast. Bij het aanpassen van de dosis moet rekening worden gehouden met de verlengde afgifte van Palmeux (zie rubriek 5.2), aangezien het volledige effect van onderhoudsdoses mogelijk pas na een paar maanden duidelijk wordt.

*Overschakelen van oraal paliperidon met verlengde afgifte of oraal risperidon op Palmeux*

Palmeux moet worden gestart zoals hierboven beschreven aan het begin van rubriek 4.2. Bij een maandelijkse onderhoudsbehandeling met Palmeux kunnen patiënten die eerder stabiel waren op verschillende doses paliperidon tabletten met verlengde afgifte, een gelijkwaardige steady-stateblootstelling bereiken door middel van injectie. De onderhoudsdoses van Palmeux die nodig zijn om een gelijkwaardige steady-stateblootstelling te bereiken, zijn als volgt:

<b>Doses paliperidon tabletten met verlengde afgifte en doses Palmeux nodig om een gelijkwaardige blootstelling aan paliperidon bij steady-state tijdens de onderhoudsbehandeling te bereiken</b>	
<b>Eerdere dosis paliperidon tablet met verlengde afgifte</b>	<b>Palmeux-injectie</b>
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

Het eerder gebruik van oraal paliperidon of oraal risperidon kan worden stopgezet op het moment dat de behandeling met Palmeux wordt ingesteld. Sommige patiënten kunnen baat hebben bij geleidelijke stopzetting. Enkele patiënten die van hogere orale doses paliperidon (bijv. 9-12 mg per dag) overstappen op injecties met Palmeux in de bilspier, kunnen tijdens de eerste 6 maanden na het overstappen een lagere plasmablootstelling hebben. Daarom kan als alternatief worden overwogen om gedurende de eerste 6 maanden de injecties in de deltaspier te geven.

*Overschakelen van langwerkende risperidoninjectie op Palmeux*

Bij het overschakelen van patiënten van langwerkende risperidoninjectie moet de behandeling met Palmeux ingesteld worden op het moment van de volgende, geplande injectie. Injecties met Palmeux moeten vervolgens maandelijks worden toegediend. Het startschema van 1 week met de intramusculaire injecties (respectievelijk op dag 1 en dag 8) zoals beschreven in rubriek 4.2 is niet nodig. Patiënten die eerder gestabiliseerd waren op verschillende doses langwerkende risperidoninjectie kunnen een gelijkwaardige blootstelling aan paliperidon bij steady-state bereiken tijdens de onderhoudsbehandeling met maandelijkse doses Palmeux volgens het onderstaande schema:

<b>Doses risperidon langwerkende injectie en doses Palmeux nodig om een gelijkwaardige blootstelling aan paliperidon bij steady-state te bereiken</b>	
<b>Eerdere dosis risperidon langwerkende injectie</b>	<b>Palmeux-injectie</b>
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

Het stoppen met antipsychotica moet gebeuren overeenkomstig bijbehorende productinformatie. Als het gebruik van Palmeux wordt stopgezet, moet rekening worden gehouden met de verlengde afgifte. De noodzaak van het voortzetten van het gebruik van geneesmiddelen voor reeds bestaande extrapiramidale symptomen (EPS) moet periodiek worden geëvalueerd.

### Gemiste doses

#### *Vermijden van gemiste doses*

Er wordt aanbevolen de tweede startdosis Palmeux één week na de eerste dosis toe te dienen. Om te vermijden dat een toediening wordt gemist is het mogelijk de tweede dosis 4 dagen vóór of na het tijdstip van één week later (dag 8) toe te dienen. Aanbevolen wordt de derde en volgende injecties maandelijks na de startbehandeling toe te dienen. Om het missen van deze maandelijks dose te vermijden, is het mogelijk om de injectie maximaal 7 dagen vóór of na het maandelijks tijdstip toe te dienen.

Als de beoogde datum voor de tweede Palmeux-injectie (dag  $8 \pm 4$  dagen) wordt gemist, hangt het aanbevolen nieuwe startschema af van de tijdsduur die is verstreken sinds de eerste injectie aan de patiënt is toegediend.

#### *Gemiste tweede startdosis (< 4 weken na eerste injectie)*

Als er minder dan 4 weken zijn verstreken sinds de eerste injectie, dient de tweede injectie van 100 mg zo snel mogelijk in de deltaspier toegediend te worden. Een derde Palmeux-injectie van 75 mg, in de deltaspier of in de bilspier, moet 5 weken na de eerste injectie worden toegediend (ongeacht het moment van toediening van de tweede injectie). Daarna dient de normale, maandelijks cyclus van injecties in de delta- of bilspier van 25 mg tot 150 mg te worden gevolgd, afhankelijk van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de individuele patiënt.

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

Als er 4 tot 7 weken zijn verstreken sinds de eerste injectie Palmeux, wordt de toediening met twee injecties van 100 mg als volgt hervat:

1. zo snel mogelijk een injectie in de deltaspier
2. een week daarna een volgende injectie in de deltaspier
3. hervatting van de normale, maandelijks cyclus van injecties in de delta- of bilspier van 25 mg tot 150 mg, afhankelijk van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de individuele patiënt.

#### *Gemiste tweede startdosis (> 7 weken na eerste injectie)*

Als er meer dan 7 weken zijn verstreken sinds de eerste injectie Palmeux, moet de toediening worden gestart zoals hierboven beschreven voor de eerste instelling van de behandeling met Palmeux.

#### *Gemiste maandelijks onderhoudsdosis (1 maand tot 6 weken)*

Na de start bestaat de aanbevolen cyclus voor Palmeux uit maandelijks injecties. Als er minder dan 6 weken zijn verstreken sinds de laatste injectie, dan moet de dosis waarop de patiënt gestabiliseerd was zo snel mogelijk worden toegediend, gevolgd door maandelijks injecties.

#### *Gemiste maandelijks onderhoudsdosis (> 6 weken tot 6 maanden)*

Als er meer dan 6 weken zijn verstreken sinds de laatste injectie Palmeux, wordt het volgende geadviseerd:

#### *Voor patiënten die gestabiliseerd zijn op doses van 25 tot 100 mg*

1. zo snel mogelijk een injectie in de deltaspier met dezelfde dosis als waarop de patiënt reeds gestabiliseerd was
2. een week later (dag 8) een volgende injectie in de deltaspier (dezelfde dosis)
3. hervatting van de normale, maandelijks cyclus van injecties in de delta- of bilspier van 25 mg tot 150 mg, afhankelijk van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de individuele patiënt.

#### *Voor patiënten die zijn gestabiliseerd op 150 mg*

1. zo snel mogelijk een injectie in de deltaspier met een dosis van 100 mg

2. een week later (dag 8) een volgende injectie in de deltaspier met een dosis van 100 mg
3. hervatting van de normale, maandelijkse cyclus van injecties in de delta- of bilspier van 25 mg tot 150 mg, afhankelijk van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de individuele patiënt.

#### *Gemiste maandelijkse onderhoudsdosis (> 6 maanden)*

Als er meer dan 6 maanden zijn verstreken sinds de laatste injectie met Palmeux, moet de toediening worden gestart zoals hierboven beschreven voor de eerste instelling van de behandeling met Palmeux.

#### Speciale populaties

##### *Ouderen*

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

In het algemeen is de aanbevolen dosering Palmeux voor oudere patiënten met een normale nierfunctie dezelfde als voor jongere volwassen patiënten met een normale nierfunctie. Omdat oudere patiënten echter een verminderde nierfunctie kunnen hebben, kan een dosisaanpassing noodzakelijk zijn (zie *Nierinsufficiëntie* hieronder voor de dosisaanbevelingen voor patiënten met nierinsufficiëntie).

##### *Nierinsufficiëntie*

Palmeux is niet systematisch onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Voor patiënten met milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\geq 50$  tot  $< 80$  ml/min) is de aanbevolen startdosis Palmeux 100 mg op behandeldag 1 en 75 mg één week later, beide toegediend in de deltaspier. De aanbevolen maandelijkse onderhoudsdosis is 50 mg met een bereik van 25 tot 100 mg, afhankelijk van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de patiënt.

Palmeux wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $< 50$  ml/min) (zie rubriek 4.4).

##### *Leverinsufficiëntie*

Op basis van de ervaringen met oraal paliperidon is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie. Aangezien paliperidon niet is onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, is voorzichtigheid geboden voor deze patiënten (zie rubriek 5.2).

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Palmeux bij kinderen en jongeren  $< 18$  jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Palmeux is uitsluitend bestemd voor intramusculair gebruik. Het mag niet op een andere wijze worden toegediend. Het moet langzaam, diep in de delta- of bilspier, worden geïnjecteerd. Elke injectie moet door een professionele zorgverlener worden toegediend. De toediening dient in één enkele injectie te gebeuren. De dosis mag niet worden verdeeld over verschillende injecties.

De startdoses van dag 1 en dag 8 moeten beide worden toegediend in de deltaspier ten einde snel de therapeutische concentratie te bereiken (zie rubriek 5.2). Na de tweede startdosis kunnen de maandelijkse onderhoudsdoses worden toegediend in de delta- of in de bilspier. Overschakelen van de bilspier naar de deltaspier (en vice versa) dient te worden overwogen als er pijn optreedt op de plaats van de injectie of als het ongemak op de plaats van de injectie niet goed wordt verdragen (zie rubriek 4.8). Daarnaast wordt geadviseerd te wisselen tussen links en rechts (zie hieronder).

Voor instructies voor het gebruik en de toediening van Palmeux, zie de bijsluiter (informatie bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg).

##### *Toediening in de deltaspier*

De aanbevolen naaldgrootte voor toediening van de start- en onderhoudsdoses Palmeux in de deltapier is afhankelijk van het gewicht van de patiënt. Voor patiënten  $\geq 90$  kg wordt de 1½ inch, 22 gauge naald (38,1 mm x 0,72 mm) aanbevolen. Voor patiënten  $< 90$  kg wordt de 1 inch, 23 gauge naald (25,4 mm x 0,64 mm) aanbevolen. De injecties in de deltapier moeten afwisselend in de linker- en rechterdeltaspier worden toegediend.

#### *Toediening in de bilspier*

De aanbevolen naaldgrootte voor toediening van de onderhoudsdoses Palmeux in de bilspier is de 1½-inch, 22 gauge naald (38,1 mm x 0,72 mm). Deze doses moeten worden toegediend in het bovenste buitenste kwadrant van de bil. De injecties in de bilspier moeten afwisselend in de linker- en rechterbilspier worden toegediend.

### **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 die in een acute geagiteerde of ernstig psychotische staat verkeren

Palmeux mag niet worden gebruikt om een acuut geagiteerde of ernstig psychotische staat te reguleren als onmiddellijke symptoombeheersing noodzakelijk is.

#### QT-interval

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

#### Maligne neurolepticasyndroom

Optreden van het maligne neurolepticasyndroom (MNS), dat wordt gekenmerkt door hyperthermie, spierstijfheid, instabiliteit van het autonome zenuwstelsel, veranderd bewustzijn en verhoogde serum-creatinefosfokinasespiegels, is gemeld bij gebruik van paliperidon. Andere klinische tekenen kunnen myoglobulinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen omvatten. Als een patiënt tekenen of symptomen ontwikkelt die wijzen op MNS, moet het gebruik van paliperidon worden stopgezet.

#### Tardieve dyskinesie/extrapiramidale symptomen

Geneesmiddelen met dopaminereceptor-antagonistische eigenschappen worden geassocieerd met de inductie van tardieve dyskinesie, dat wordt gekenmerkt door regelmatige, onwillekeurige bewegingen, voornamelijk van de tong en/of het gezicht. Als zich tekenen of symptomen van tardieve dyskinesie voordoen, dient men te overwegen het gebruik van alle antipsychotica, inclusief paliperidon, 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 en agranulocytose

Met Palmeux 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 Palmeux 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  $< 1 \times 10^9/l$ ) moeten stoppen met Palmeux en hun aantal WBC laten controleren tot herstel ervan.

### Overgevoelighedsreacties

Anafylactische reacties zijn tijdens postmarketingervaring zelden gemeld bij patiënten die eerder oraal risperidon of oraal paliperidon verdroegen (zie rubrieken 4.1 en 4.8).

Als overgevoelighedsreacties optreden, stop dan met de toediening van Palmeux; start algemeen ondersteunende maatregelen zoals klinisch aangewezen en monitor de patiënt tot de klachten en symptomen zijn verdwenen (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

### Hyperglykemie en diabetes mellitus

Hyperglykemie, diabetes mellitus en verergering van reeds bestaande diabetes, inclusief diabetisch coma en ketoacidose, zijn tijdens behandeling met paliperidon gemeld. Conform de gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, wordt gepaste klinische opvolging aanbevolen. Patiënten behandeld met Palmeux 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 Palmeux is aanzienlijke gewichtstoename gemeld. Het gewicht moet regelmatig worden gecontroleerd.

### Gebruik bij patiënten met prolactineafhankelijke tumoren

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 een bestaande tumor die mogelijk prolactineafhankelijk is.

### Orthostatische hypotensie

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

Uit gepoolde gegevens van drie placebogecontroleerde studies van zes weken en een vaste dosis orale paliperidontabletten met verlengde afgifte (3, 6, 9 en 12 mg) werd orthostatische hypotensie gemeld door 2,5% van de patiënten die met oraal paliperidon werden behandeld, in vergelijking met 0,8% bij de patiënten die met placebo werden behandeld. Palmeux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld hartfalen, myocardinfarct of ischemie, geleidingsstoornissen), cerebrovasculaire ziekte of predisponerende factoren voor hypotensie (bijv. dehydratie en hypovolemie).

### Epileptische aanvallen

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

### Nierinsufficiëntie

De plasmaconcentraties van paliperidon zijn verhoogd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Daarom wordt dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met milde nierinsufficiëntie. Palmeux wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min) (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

### 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

Palmeux is niet onderzocht bij oudere patiënten met dementie. Palmeux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten met dementie die risicofactoren vertonen voor een beroerte.

Er wordt verondersteld dat de ervaring met risperidon die hieronder wordt besproken 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.

### Ziekte van Parkinson en Lewy-body-dementie

Artsen dienen de risico's tegen de voordelen af te wegen als ze Palmeux voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson of met Lewy-body-dementie (LBD), 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 (waaronder risperidon) met alfa-adrenerge blokkerende effecten is gemeld dat ze priapisme kunnen induceren. Tijdens postmarketing-surveillance is ook met oraal paliperidon, dat de actieve metabooliet van risperidon is, priapisme gemeld. Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat ze met spoed medische hulp moeten inroepen als priapisme niet binnen 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 Palmeux wordt voorgeschreven aan patiënten bij wie de lichaamstemperatuur onder bepaalde omstandigheden verhoogd kan zijn, zoals bij 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 Palmeux worden geïdentificeerd en dienen preventieve maatregelen te worden genomen.

#### Anti-emetisch effect

In preklinische studies 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.

#### Toediening

Voorzichtigheid is geboden om een onbedoelde injectie van Palmeux in een bloedvat te vermijden.

#### Intraoperatief Floppy Iris-Syndroom

Tijdens cataractoperaties bij patiënten die werden behandeld met geneesmiddelen met een anti-alfa-1a-adrenerg effect, zoals Palmeux, 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

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

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

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

#### Mogelijke effecten van Palmeux op andere geneesmiddelen

Paliperidon veroorzaakt hoogstwaarschijnlijk geen klinisch belangrijke farmacokinetische interacties met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom-P-450 iso-enzymen.

Aangezien paliperidon primair een effect heeft op het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.8), dient men voorzichtig te zijn om Palmeux 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 in 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 Palmeux wordt toegediend in combinatie met andere geneesmiddelen met een vergelijkbaar effect, bijv. andere antipsychotica, tricyclische antidepressiva.



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

Gelijktijdige toediening van orale paliperidontabletten met verlengde afgifte bij steady-state (12 mg eenmaal daags) met valproaat seminatrium-tabletten met verlengde afgifte (500 mg tot 2.000 mg eenmaal daags) had geen effect op de steady-state farmacokinetische eigenschappen van valproaat.

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de interactie tussen Palmeux en lithium, maar een farmacokinetische interactie treedt waarschijnlijk niet op.

#### Mogelijke effecten van andere geneesmiddelen op Palmeux

Uit *in vitro*-studies blijkt dat CYP2D6 en CYP3A4 mogelijk minimaal betrokken kunnen 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 oraal paliperidon met paroxetine, een krachtige CYP2D6-remmer, werd geen klinisch significant effect gezien op de farmacokinetiek van paliperidon.

De gelijktijdige toediening van oraal paliperidon met verlengde afgifte eenmaal daags met 200 mg carbamazepine tweemaal daags veroorzaakte een daling van ongeveer 37% in de gemiddelde 'steady-state' maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) en AUC van paliperidon. Deze daling wordt in belangrijke mate veroorzaakt door een toename van de renale klaring van paliperidon met 35% die waarschijnlijk het gevolg is van inductie van het renale P-gp door carbamazepine. Een kleine afname van de hoeveelheid onveranderd actief bestanddeel die via de urine wordt uitgescheiden, wijst erop dat er een beperkt effect op het CYP-metabolisme of de biologische beschikbaarheid van paliperidon optreedt bij gelijktijdige toediening van carbamazepine. Grotere dalingen in de plasmaconcentraties van paliperidon zouden zich kunnen voordoen bij hogere doseringen carbamazepine. Bij het opstarten van een behandeling met carbamazepine dient de dosis van Palmeux opnieuw te worden geëvalueerd en zonodig te worden verhoogd. Anderzijds dient bij het stopzetten van een behandeling met carbamazepine de dosis van Palmeux eveneens opnieuw te worden geëvalueerd en zonodig te worden verlaagd.

Gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis van een orale paliperidontablet 12 mg met verlengde afgifte met valproaat seminatrium-tabletten met verlengde afgifte (twee tabletten van 500 mg eenmaal daags) resulteerde in een toename van ongeveer 50% in  $C_{max}$  en AUC van paliperidon, waarschijnlijk als gevolg van een verhoogde orale absorptie. Aangezien er geen effect op de systemische klaring werd gezien, wordt een klinisch significante interactie tussen valproaat seminatrium tabletten met verlengde afgifte en Palmeux intramusculaire injectie niet verwacht. Deze interactie is niet met Palmeux onderzocht.

#### Gelijktijdig gebruik van Palmeux met risperidon of met oraal paliperidon

Aangezien paliperidon de belangrijkste actieve metaboliet is van risperidon, is voorzichtigheid geboden wanneer Palmeux samen met risperidon of met oraal paliperidon wordt toegediend gedurende langere tijd. De veiligheidsgegevens met betrekking tot het gelijktijdig gebruik van Palmeux met andere antipsychotica zijn beperkt.

#### Gelijktijdig gebruik van Palmeux 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).

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

### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van paliperidon tijdens de zwangerschap. Intramusculair geïnjecteerd paliperidonpalmitaat en oraal toegediend paliperidon bleken 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 paliperidon, lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapyramidale 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. Palmeux dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk.

### Borstvoeding

Wanneer therapeutische doses worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven, wordt paliperidon in die mate in de moedermelk uitgescheiden dat effecten op het kind dat borstvoeding krijgt, waarschijnlijk zijn. Palmeux dient niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

### Vruchtbaarheid

In 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 op het vermogen om machines te bedienen als gevolg van mogelijke effecten op het zenuwstelsel en het gezichtsvermogen, zoals sedatie, somnolentie, syncope, wazig zien (zie rubriek 4.8). Daarom dienen patiënten het advies te krijgen niet te rijden of geen machines te bedienen totdat bekend is hoe zij individueel op Palmeux reageren.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het meest frequent in klinische studies werden gemeld, zijn insomnia, hoofdpijn, angst, bovenste luchtweginfectie, reactie op de injectieplaats, parkinsonisme, gewichtstoename, acathisie, agitatie, sedatie/somnolentie, nausea, constipatie, duizeligheid, musculoskeletale pijn, tachycardie, tremor, abdominale pijn, braken, diarree, vermoeidheid en dystonie. Van deze bijwerkingen bleken acathisie en sedatie/somnolentie dosisgerelateerd te zijn.

### Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden allemaal gerapporteerd met paliperidon, waarbij de frequentie categorie wordt geschat op basis van klinisch onderzoek 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 *niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking				
	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend <sup>a</sup>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie, influenza	pneumonie, bronchitis, luchtweginfectie, sinusitis, cystitis, oorinfectie, tonsillitis, onychomycose, cellulitis	ooginfectie, acarodermatitis, subcutaan abces	

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			witte bloedcellen verlaagd, trombocytopenie, anemie	neutropenie, eosinofielentelling verhoogd	agranulocytose
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			overgevoeligheid		anafylactische reactie
<b>Endocriene aandoeningen</b>		hyperprolactinemie <sup>b</sup>		antidiuretisch hormoonsecretie-deficiëntie, glucose in urine	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		hyperglykemie, gewicht verhoogd, gewicht verlaagd, verminderde eetlust	diabetes mellitus <sup>d</sup> , hyperinsulinemie, gestimuleerde eetlust, anorexie, bloed triglyceriden verhoogd, bloed cholesterol verhoogd	diabetische ketoacidose, hypoglykemie, polydipsie	water-intoxicatie
<b>Psychische stoornissen</b>	insomnia <sup>e</sup>	agitatie, depressie, angst	slaapstoornis, manie, verminderd libido, zenuwachtigheid, nachtmerrie	katatonie, verwarde toestand, somnambulisme, afgestompt affect, anorgasmie	slaap-gerelateerde eetstoornis
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		parkinsonisme <sup>c</sup> , acathisie <sup>c</sup> , sedatie/somnolentie, dystonie <sup>c</sup> , duizeligheid, dyskinesie <sup>c</sup> , tremor, hoofdpijn	tardieve dyskinesie, syncope, psychomotorische hyperactiviteit, duizeligheid, houdingsafhankelijk, aandachtsstoornis, dysartrie, dysgeusie, hypo-esthesie, paresthesie	maligne neuroleptica-syndroom, cerebrale ischemie, niet reagerend op prikkels, bewustzijnsverlies, verminderd bewustzijn, convulsie <sup>e</sup> , evenwichtsstoornis, coördinatie afwijkend	diabetisch coma, titubatie van het hoofd
<b>Oogaandoeningen</b>			gezichtsvermogen wazig, conjunctivitis, droog oog	glaucoom, oogbewegingsafwijking, oogrollen, fotofobie, traanproductie verhoogd, oculaire hyperemie	floppy iris-syndroom (intraoperatief)
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>			vertigo, tinnitus, oorpijn		

<b>Hartaandoeningen</b>		tachycardie	atrioventriculair blok, geleidingsstoornis, electrocardiogram QT verlengd, posturele orthostatische tachycardie-syndroom, bradycardie, electrocardiogram abnormaal, hartkloppingen	atriumfibrillatie, sinusaritmie	
<b>Bloedvataandoeningen</b>		hypertensie	hypotensie, orthostatische hypotensie	veneuze trombose, overmatig blozen	longembolie, ischemie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		hoest, neuscongestie	dyspneu, luchtwegcongestie, piepen, faryngolaryngeale pijn, bloedneus	slaapapneusyndroom, longstuwing, ratelgeluiden	hyperventilatie, aspiratie-pneumonie, dysfonie
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		abdominale pijn, braken, nausea, constipatie, diarree, dyspepsie, tandpijn	abdominaal ongemak, gastro-enteritis, dysfagie, droge mond, flatulentie	pancreatitis, gezwollen tong, fecale incontinentie, fecaloom, cheilitis	intestinale obstructie, ileus
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		transaminasen verhoogd	gamma-glutamyltransferase verhoogd, leverenzym verhoogd		geelzucht
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			urticaria, pruritus, rash, alopecia, eczeem, droge huid, erytheem, acne	geneesmiddelen-eruptie, hyperkeratose, hoofdroos	Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse, angio-oedeem, huidverkleuring, seborroïsche dermatitis
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		musculoskeletale pijn, rugpijn, artralgie	bloed creatinefosfokinase verhoogd, spierspasmen, gewrichtsstijfheid, spierzwakte, nekpijn	rabdomyolyse, gewrichtszwelling	houding afwijkend
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			urine-incontinentie, pollakisurie, dysurie	urineretentie	

<b>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</b>					neonataal onttrekkingsyndroom (zie rubriek 4.6)
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>		amenorroe, galactorroe	erectiestoornissen, ejaculatiestoornis, menstruatiestoornis <sup>e</sup> , gynaecomastie, seksuele disfunctie, pijn in de borsten	gevoelige borsten, bloedaandrag in de borsten, borstvergroting, vaginale afscheiding	priapisme
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		pyrexie, asthenie, vermoeidheid, injectieplaatsreactie	gezichtsoedeem, oedeem <sup>e</sup> , lichaamstemperatuur verhoogd, gangafwijking, borstkaspijn, ongemak op de borst, malaise, induratie	hypothermie, koude rillingen, dorst, geneesmiddelonttrekkingsyndroom, injectieplaatsabsces, injectieplaatscellulitis, injectieplaatscyste, injectieplaatshematoom	lichaamstemperatuur verlaagd, injectieplaatsnecrose, injectieplaatsulcus
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>			vallen		
<p><sup>a</sup> De frequentie van deze bijwerkingen is gekwalificeerd als 'niet bekend' omdat ze niet werden waargenomen in klinische studies met paliperidonpalmitaat. Ze zijn afgeleid van ofwel spontane postmarketingmeldingen waarbij de frequentie niet kan worden vastgesteld, ofwel van gegevens van klinische studies met en/of postmarketingmeldingen van risperidon (alle formuleringen) of oraal paliperidon.</p> <p><sup>b</sup> Zie 'Hyperprolactinemie' hieronder.</p> <p><sup>c</sup> Zie 'Extrapiramidale symptomen' hieronder.</p> <p><sup>d</sup> In placebogecontroleerde studies werd diabetes mellitus gemeld bij 0,32% van de met Palmeux behandelde personen, tegenover 0,39% in de placebogroep. De totale incidentie uit alle klinische studies was 0,65% bij alle personen behandeld met paliperidonpalmitaat.</p> <p><sup>e</sup> <b>Insomnia omvat:</b> initiële insomnia, doorslaapstoornis; <b>Convulsie omvat:</b> grand mal convulsie; <b>Oedeem omvat:</b> gegeneraliseerd oedeem, perifere oedeem, putjesoedeem. <b>Menstruatiestoornis omvat:</b> verlate menstruatie, onregelmatige menstruatie, oligomenorroe.</p>					

### 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.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Anafylactische reactie*

Bij patiënten die eerder oraal risperidon of oraal paliperidon konden verdragen, zijn er tijdens postmarketingervaring zeldzame gevallen van anafylactische reactie gemeld na injectie met paliperidon (zie rubriek 4.4).

### *Reacties op de injectieplaats*

De vaakst gemelde bijwerking in relatie tot de injectieplaats was pijn. De meerderheid van deze reacties waren volgens de meldingen mild tot matig ernstig. De beoordeling door de patiënt van de pijn op de injectieplaats, met behulp van een visuele analoge schaal, heeft de neiging na verloop van tijd af te nemen in frequentie en intensiteit in alle fase 2- en fase 3-studies met injectie met paliperidon. Injecties in de deltaspijer werden als iets pijnlijker ervaren dan soortgelijke injecties in de bilspier. Andere reacties op de injectieplaats waren meestal mild in intensiteit en omvatten verharding (vaak), pruritus (soms) en noduli (zelden).

### *Extrapiramidale symptomen (EPS)*

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, abnormale glabellareflex en 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 de 13 weken durende studie met de startdosering van 150 mg liet het deel van de patiënten met een abnormale gewichtstoename van  $\geq 7\%$  een dosisgerelateerde tendens zien met een incidentie van 5% in de placebogroep, tegenover een incidentie van respectievelijk 6%, 8% en 13% in de injectie met paliperidon 25 mg, 100 mg en 150 mg groepen.

Tijdens de 33 weken durende open-label transitie-/onderhoudsperiode van het langdurige recidiefpreventie-onderzoek voldeed 12% van de patiënten die met een injectie met paliperidon behandeld werden aan dit criterium (gewichtstoename van  $\geq 7\%$  van de dubbelblinde fase tot het eindpunt); de gemiddelde (SD) gewichtsverandering ten opzichte van de open-label uitgangswaarde was +0,7 (4,79) kg.

### *Hyperprolactinemie*

In klinische studies werd een mediane stijging in serumprolactine gezien bij patiënten van beide geslachten die een injectie met paliperidon toegediend kregen. Bijwerkingen die mogelijk duiden op een verhoogde prolactinespiegel (zoals amenorroe, galactorroe, menstruatiestoornissen, gynaecomastie) werden gemeld bij  $< 1\%$  van alle patiënten.

### Klasse-effecten

QT-verlenging, ventriculaire aritmieën (ventrikelfibrillatie, ventriculaire tachycardie), plotseling onverklaarbaar overlijden, hartstilstand en torsade de pointes kunnen optreden met antipsychotica.

Gevallen van veneuze trombo-embolie, waaronder gevallen van longembolie en gevallen van diep-veneuze trombose, zijn gemeld met antipsychotica (frequentie niet bekend).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

In het algemeen zijn de verwachte tekenen en symptomen bij overdosering een overdreven uiting van de bekende farmacologische effecten van paliperidon, d.w.z. sufheid en sedatie, tachycardie en hypotensie, QT-verlenging en extrapiramidale symptomen. Torsade de pointes en ventrikelfibrillatie zijn gemeld bij een patiënt na een overdosering met oraal paliperidon. Bij acute overdosering moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat er meerdere geneesmiddelen bij betrokken zijn.

### Behandeling

Bij de keuze van de vereiste behandeling en het herstel dient men rekening te houden met de verlengde afgifte van het geneesmiddel en de lange eliminatiehalfwaardetijd van paliperidon. 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 en beademing krijgt.

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 vocht en/of sympathicomimetica. 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, overige antipsychotica. ATC-code: N05AX13

Palmeux 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-2-adrenerge receptoren. De farmacologische activiteit van de (+)- en (-)-paliperidon-enantiomeren is kwalitatief en kwantitatief vergelijkbaar.

Paliperidon bindt niet aan cholinerge receptoren. Hoewel paliperidon een sterke D<sub>2</sub>-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, centrale serotonine-antagonisme van paliperidon kan de neiging tot het veroorzaken van extrapiramidale bijwerkingen verminderen.

### Klinische werkzaamheid

#### *Acute behandeling van schizofrenie*

De werkzaamheid van een injectie met paliperidon bij de acute behandeling van schizofrenie werd vastgesteld in vier kortdurende (één van 9 weken en drie van 13 weken), dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies met vaste dosis van acuut recidiverende volwassen gehospitaliseerde patiënten die voldeden aan de DSM-IV criteria voor schizofrenie. De vaste doses van de injectie met paliperidon in deze studies werden toegediend op dag 1, 8 en 36 in de 9 weken durende studie en vervolgens op dag 64 van de 13 weken durende studies. Er was geen aanvullende suppletie met orale antipsychotica nodig tijdens de acute behandeling van schizofrenie met een injectie met paliperidon. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de afname van de totaalscore 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, gedesororganiseerd denken, ongecontroleerde vijandigheid/opwinding en angst/depressie te evalueren.

Het functioneren werd geëvalueerd met behulp van de Personal and Social Performance (PSP) schaal. De PSP is een gevalideerd, door artsen te beoordelen instrument dat het persoonlijke en sociale functioneren in vier domeinen meet: sociaal nuttige activiteiten (werk en studie), persoonlijke en sociale relaties, zelfverzorging en storende en agressieve gedragingen.

In een 13 weken durende studie (n=636) waarbij drie vaste doses van een injectie met paliperidon (eerste injectie in de deltapier van 150 mg, gevolgd door 3 toedieningen in de bilspier of de deltapier van 25 mg/4 weken, 100 mg/4 weken of 150 mg/4 weken) werden vergeleken met placebo, waren de drie doses van een injectie met paliperidon superieur aan placebo voor wat betreft het verbeteren van de PANSS totaalscore. In deze studie vertoonden zowel de 100 mg/4 weken- als de 150 mg/4 weken-, maar niet de 25 mg/4 weken-behandelgroepen een statistische superioriteit ten opzichte van placebo voor wat betreft de PSP-score. Deze resultaten ondersteunen de werkzaamheid gedurende de gehele behandelduur en verbetering van de PANSS en werden al op dag 4 gezien met een significant verschil ten opzichte van placebo in de 25 mg en 150 mg injectie met paliperidon-groepen op dag 8.

De resultaten van de andere studies leverden statistisch significante resultaten op in het voordeel van een injectie met paliperidon, met uitzondering van de 50 mg-dosis in één studie (zie de tabel hieronder).

Totaalscores 'Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)' voor schizofrenie - Verandering van uitgangswaarde tot eindpunt-LOCF voor de studies R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 en R092670-PSY-3007: Primary Efficacy Analysis Set					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Gemiddeld bij uitgangswaarde (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 (vs. placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
<b>R092670-PSY-3003</b>	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Gemiddeld bij uitgangswaarde (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 (vs. placebo)	--		0,193	0,019	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Gemiddeld bij uitgangswaarde (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 (vs. placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
<b>R092670-SCH-201</b>	n=66	--	n=63	n=68	
Gemiddeld bij uitgangswaarde (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 (vs. placebo)	--		0,001	< 0,0001	

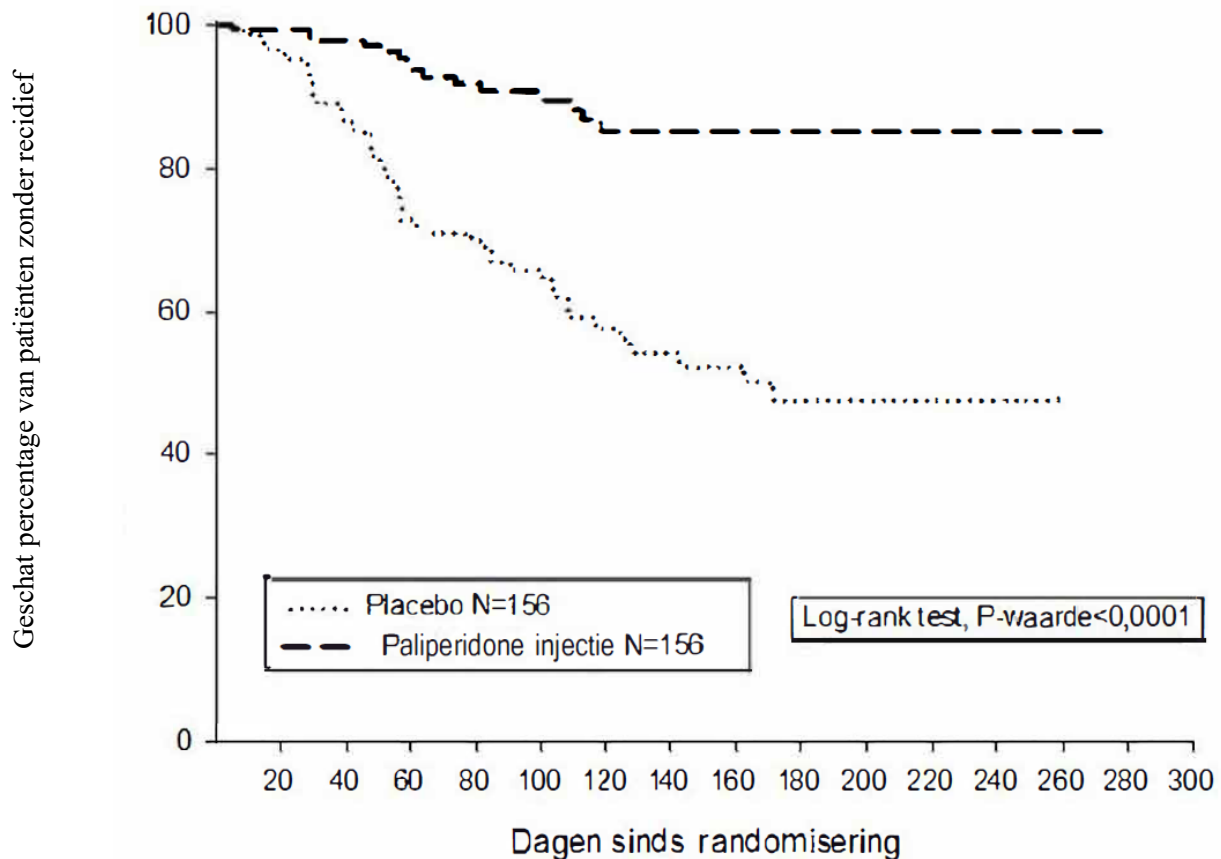
\* In studie R092670-PSY-3007 werd aan alle patiënten in de injectie met paliperidon-behandelgroepen op dag 1 een startdosis van 150 mg toegediend, gevolgd door de toegewezen dosis.  
Opmerking: Een negatieve verandering in de score duidt op een verbetering.

#### *Behoud van symptoombeheersing en uitstel van recidive van schizofrenie*

De werkzaamheid van een injectie met paliperidon in het behoud van de symptoomcontrole en het uitstellen van een recidief van schizofrenie werd vastgesteld in een langetermijn dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met flexibele dosis met 849 niet-oudere volwassen patiënten die aan de DSM-IV criteria voor schizofrenie voldeden. Deze studie omvatte een 33 weken durende open-label acute behandel- en stabilisatiefase, een gerandomiseerde,



dubbelblinde, placebogecontroleerde fase voor observatie van een recidief en een 52 weken durende open-label verlengingsperiode. In deze studie werden doses van een injectie met paliperidon van 25, 50, 75 en 100 mg maandelijks toegediend; de 75 mg-dosis was alleen in de 52-weken open-label verlenging toegestaan. De patiënten ontvingen aanvankelijk flexibele doses (25-100 mg) van de injectie met paliperidon gedurende een 9 weken durende overgangperiode, gevolgd door een 24 weken durende onderhoudsperiode, waarbij de patiënten een PANSS-score van  $\leq 75$  moesten hebben. Dosisaanpassingen waren alleen toegestaan in de eerste 12 weken van de onderhoudsperiode. In totaal werden 410 gestabiliseerde patiënten gerandomiseerd tot ofwel een injectie met paliperidon (mediane duur 171 dagen [bereik 1 dag tot 407 dagen]) ofwel placebo (mediane duur 105 dagen [bereik 8 dagen tot 441 dagen]) tot zij een recidief van schizofreniesymptomen ondervonden in de dubbelblinde fase van variabele lengte. De studie werd vroegtijdig gestopt vanwege gebleken werkzaamheid, aangezien er een significant langere tijd tot recidief ( $p < 0,0001$ , afbeelding 1) werd gezien bij patiënten die werden behandeld met een injectie met paliperidon, vergeleken met placebo (hazard ratio = 4,32; 95% BI: 2,4-7,7).



**Afbeelding 1:** Kaplan-Meier plot van tijd tot recidief – Interimanalyse (Intent-to-Treat interim analyseset)

### 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 injectie met paliperidon in alle subgroepen van pediatrische patiënten met schizofrenie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie en distributie

Paliperidonpalmitaat is de palmitaatester-prodrug van paliperidon. Vanwege zijn extreem lage oplosbaarheid in

water lost paliperidonpalmitaat langzaam op na intramusculaire injectie voordat het wordt gehydrolyseerd tot paliperidon en wordt geabsorbeerd in de systemische circulatie. Na een eenmalige intramusculaire dosis stijgt de plasmaconcentratie van paliperidon langzaam tot een maximale plasmaconcentratie bij een mediane  $T_{max}$  van 13 dagen. De afgifte van het werkzame bestanddeel begint al op dag 1 en duurt minstens 4 maanden.

Na intramusculaire injectie van eenmalige doses (25-150 mg) in de deltaspier werd gemiddeld een 28% hogere  $C_{max}$  gezien, vergeleken met injectie in de bilspier. De twee eerste intramusculaire injecties van 150 mg op dag 1 en 100 mg op dag 8 in de deltaspier helpen de therapeutische concentraties snel te bereiken. Het afgifteprofiel en doseringsschema van een injectie met paliperidon resulteren in langdurige therapeutische concentraties. De totale blootstelling van paliperidon na toediening van een injectie met paliperidon was dosisproportioneel over een dosisbereik van 25-150 mg en minder dan dosisproportioneel voor  $C_{max}$  bij doses van meer dan 50 mg. De gemiddelde steady-state piek-dalratio voor een dosis van 100 mg van een injectie met paliperidon bedroeg 1,8 na toediening in de bilspier en 2,2 na toediening in de deltaspier. De mediane schijnbare halfwaardetijd van paliperidon na toediening van een injectie met paliperidon over het dosisbereik van 25-150 mg varieerde van 25 tot 49 dagen.

De absolute biologische beschikbaarheid van paliperidonpalmitaat na toediening van een injectie met paliperidon is 100%.

Na toediening van paliperidonpalmitaat gaan de (+) en (-) enantiomeren van paliperidon in elkaar over, waarbij een AUC (+) tot (-) ratio van circa 1,6-1,8 wordt bereikt.

De plasma-eiwitbinding van racemisch paliperidon is 74%.

#### Biotransformatie en eliminatie

Eén week na orale toediening 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 oraal paliperidon geen detecteerbare verschillen aan in de klaring van paliperidon tussen snelle en trage metaboliseerders van CYP2D6- substraten. *In vitro*-studies met microsomen uit de lever van de mens toonden aan dat paliperidon de afbraak van geneesmiddelen, die via de iso-enzymen van cytochroom-P450 (waaronder CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 en CYP3A5) worden gemetaboliseerd, niet in aanzienlijke mate remt.

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

#### Langwerkende paliperidonpalmitaatinjectie versus oraal paliperidon met verlengde afgifte

Een injectie met paliperidon is ontwikkeld voor het afgeven van paliperidon over een periode van een maand, terwijl oraal paliperidon met verlengde afgifte dagelijks wordt toegediend. Het startschema voor een injectie met paliperidon (150 mg/100 mg in de deltaspier op dag 1/dag 8) werd opgezet om snel steady-state paliperidonconcentraties te bereiken bij aanvang van de behandeling zonder orale suppletie.

Over het algemeen lagen de totale plasmaconcentraties met een injectie met paliperidon bij aanvang binnen het blootstellingsbereik dat werd gezien met 6-12 mg oraal paliperidon met verlengde afgifte. Het gebruik van het startschema voor een injectie met paliperidon stelt patiënten in staat binnen dit blootstellingsbereik van 6-12 mg oraal paliperidon met verlengde afgifte te blijven, ook op de dagen met de laagste bloedspiegels, kort voor de toediening (dag 8 en dag 36). Vanwege het verschil in mediane farmacokinetische profielen tussen de twee geneesmiddelen, moet bij het direct vergelijken van de farmacokinetische eigenschappen de nodige

voorzichtigheid worden betracht.

### Leverinsufficiëntie

Paliperidon wordt niet in uitgebreide mate gemetaboliseerd in de lever. Hoewel een injectie met paliperidon niet werd onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie, is een dosisaanpassing bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie niet nodig. In een studie met oraal paliperidon bij personen met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B) waren de plasmaconcentraties van het vrije paliperidon vergelijkbaar met die bij gezonde personen. Paliperidon is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

### Nierinsufficiëntie

Het gebruik van een eenmalige orale tablet paliperidon 3 mg met verlengde afgifte werd onderzocht bij personen met verschillende gradaties van nierfunctie. Eliminatie van paliperidon verminderde bij afnemende geschatte creatinineklaring. De totale klaring van paliperidon bij personen met een verminderde nierfunctie bleek gemiddeld met 32% afgenomen bij milde (CrCl = 50 tot < 80 ml/min), 64% bij matige (CrCl = 30 tot < 50 ml/min) en 71% bij ernstige (CrCl = 10 tot < 30 ml/min) nierinsufficiëntie, hetgeen overeenkomt met een gemiddelde stijging in afgifte ( $AUC_{inf}$ ) van respectievelijk een 1,5-, 2,6- en 4,8-voudig toegenomen blootstelling ten opzichte van gezonde personen. Op basis van een beperkt aantal observaties met injectie met paliperidon bij personen met milde nierinsufficiëntie en farmacokinetische simulaties wordt een lagere dosis aanbevolen (zie rubriek 4.2).

### Ouderen

Een populatiefarmacokinetische analyse gaf geen aanwijzing voor leeftijdsgerelateerde verschillen in farmacokinetiek.

### Body Mass Index (BMI)/lichaamsgewicht

Farmacokinetische studies met paliperidonpalmitaat hebben een iets (10-20%) lagere plasmaconcentratie van paliperidon laten zien bij patiënten die te zwaar zijn of bij obese patiënten in vergelijking met patiënten met een normaal gewicht (zie rubriek 4.2).

### Ras

Een populatiefarmacokinetische analyse van gegevens afkomstig van studies met oraal paliperidon leverde geen bewijs voor verschillen met betrekking tot het ras in de farmacokinetiek van paliperidon na toediening van een injectie met paliperidon.

### Geslacht

Er werden geen klinisch relevante verschillen gezien tussen mannen en vrouwen.

### 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. Het effect van roken op de farmacokinetiek van paliperidon is niet onderzocht bij een injectie met paliperidon. Een populatiefarmacokinetische analyse op basis van gegevens met orale paliperidontabletten met verlengde afgifte toonde bij rokers een iets lagere blootstelling aan paliperidon dan bij niet-rokers. Het is niet waarschijnlijk dat dit verschil klinisch relevant is.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Toxiciteitsstudies met herhaalde toediening van intramusculair geïnjecteerd paliperidonpalmitaat (de

eenmaandelijke formulering) en oraal toegediende paliperidon bij ratten en honden hebben voornamelijk farmacologische effecten aangetoond, zoals sedatie en prolactinegemedieerde effecten op de borstklieren en de genitaliën. Bij dieren die werden behandeld met paliperidonpalmitaat werd een ontstekingsreactie gezien op de plaats van de intramusculaire injectie. Nu en dan trad abcesvorming op.

In reproductiestudies bij de rat met oraal risperidon, dat bij de rat en de mens in sterke mate wordt omgezet in paliperidon, werden bijwerkingen gezien op het geboortegewicht en de overleving van de nakomelingen. Er werd geen embryotoxiciteit of misvorming gezien na intramusculaire toediening van paliperidonpalmitaat aan zwangere ratten tot de hoogste dosis (160 mg/kg/dag), wat overeenkomt met 4,1 keer het blootstellingsniveau bij de mens met de maximaal aanbevolen dosis van 150 mg. Andere dopamine-antagonisten hebben bij toediening aan zwangere dieren negatieve effecten veroorzaakt op het leervermogen en de motorische ontwikkeling van de nakomelingen.

Paliperidonpalmitaat en paliperidon waren niet genotoxisch. Bij carcinogeniteitsonderzoek 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). De carcinogene potentie van intramusculair geïnjecteerd paliperidonpalmitaat werd beoordeeld bij ratten. Er was een statistisch significante toename in borstklieradenocarcinomen bij vrouwelijke ratten met 10, 30 en 60 mg/kg/maand. Mannelijke ratten lieten een statistisch significante stijging zien in borstklieradenomen en -carcinomen met 30 en 60 mg/kg/maand, wat 1,2 en 2,2 maal het blootstellingsniveau is bij de maximaal aanbevolen dosis bij de mens van 150 mg. 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.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Polysorbaat 20  
Macrogol  
Citroenzuurmonohydraat  
Dinatriumwaterstoffosfaat  
Natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat  
Natriumhydroxide (voor pH-regulering)  
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**

Bewaren beneden 30°C.

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

Voorgevulde spuit (cyclisch-olefine-copolymer) met een zuigerstop, eindstop en dop (chloorbutylrubber) met een 22G 1½-inch veiligheidsnaald en een 23G 1-inch veiligheidsnaald.

Verpakkingsgroottes:

1 verpakking bevat 1 voorgevulde spuit en 2 naalden.

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

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

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

Amdipharm Limited  
3 Burlington Road  
Dublin 4 D04 RD68  
Ierland

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

Palmeux 25 mg: RVG 125449  
Palmeux 50 mg: RVG 125450  
Palmeux 75 mg: RVG 125451  
Palmeux 100 mg: RVG 125452  
Palmeux 150 mg: RVG 125453

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 januari 2022

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 18 oktober 2023.