ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Номер: 20220046/47/48/49/50
Разрешение № BG/MA/MP - 73248-52/27-10-2026
Одобрение № ...../.....

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Егоропал 25 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена спринцовка
Егоропал 50 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена спринцовка
Егоропал 75 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена спринцовка
Егоропал 100 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена спринцовка
Егоропал 150 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена спринцовка

Egoropal 25 mg prolonged-release suspension for injection in pre-filled syringe
Egoropal 50 mg prolonged-release suspension for injection in pre-filled syringe
Egoropal 75 mg prolonged-release suspension for injection in pre-filled syringe
Egoropal 100 mg prolonged-release suspension for injection in pre-filled syringe
Egoropal 150 mg prolonged-release suspension for injection in pre-filled syringe

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

<u>25 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване</u>
Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 39 mg палиперидонов палмитат *(paliperidone palmitate)* еквивалентен на 25 mg палиперидон *(paliperidone)*.

<u>50 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване</u>
Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 78 mg палиперидонов палмитат *(paliperidone palmitate)* еквивалентен на 50 mg палиперидон *(paliperidone)*.

<u>75 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване</u>
Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 117 mg палиперидонов палмитат *(paliperidone palmitate)* еквивалентно на 75 mg палиперидон *(paliperidone)*.

<u>100 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване</u>
Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 156 mg палиперидонов палмитат *(paliperidone palmitate)* еквивалентен на 100 mg палиперидон *(paliperidone)*.

<u>150 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване</u>
Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 234 mg палиперидонов палмитат *(paliperidone palmitate)* еквивалентен на 150 mg палиперидон *(paliperidone)*.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена спринцовка.
Суспензията е бяла до почти бяла. Суспензията е с неутрално pH (приблизително 7,0).
Осмоларитетът на суспензията е 220-320 mOsm/Kg.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Егоропал се използва за поддържащо лечение на шизофрения при възрастни, чието заболяване вече е стабилизирано с лечение с палиперидон или рисперидон.

При някои пациенти, чиито симптоми още не са стабилизирани, може да бъде приложен Егоропал, ако са отговорили добре на перорален палиперидон или рисперидон в миналото, ако симптомите им са леки до умерени и е необходимо дълго действащо инжекционно лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Препоръчителната начална доза Егоропал е от 150 mg на първия ден на лечението и 100 mg една седмица по-късно (ден 8), като и двете се прилагат в делтоидния мускул, за да се постигнат бързо терапевтични концентрации (вж. точка 5.2). Третата доза трябва да се приложи един месец след втората начална доза. Препоръчителната месечна поддържаща доза е 75 mg; някои пациенти могат да имат полза от полза от по-ниски или по-високи дози в рамките на препоръчителния диапазон от 25 до 150 mg според индивидуалната поносимост на пациента и/или ефикасността. При пациенти с наднормено тегло или затлъстяване може да са необходими дози във високия диапазон (вж. точка 5.2). След втората начална доза, месечните поддържащи дози могат да се прилагат или в делтоидния, или в седалищния мускул. Коригирането на поддържащата доза може да се извършва месечно. При коригиране на дозата трябва да се вземат предвид характеристиките на удължено освобождаване наЕгоропал (вж. точка 5.2), тъй като пълният ефект на поддържащата терапия може да не се прояви в продължение на няколко месеца.

Преминаване от перорален палиперидон с удължено освобождаване или перорален рисперидон към Егоропал
Прилагането на Егоропал трябва да започне, както е описано в началото на точка 4.2 по-горе. По време на месечното поддържащо лечение с Егоропал, пациентите, стабилизирани преди това с различни дози палиперидон таблетки с удължено освобождаване, могат да постигнат подобна експозиция на палипердон в стационарно състояние чрез инжектиране. Поддържащите дози Егоропал, необходими за постигане на подобна стационарна експозиция, са показани, както следва:

Таблетни дози палиперидон с удължено освобождаване и Егоропал, необходими за постигане на подобна стационарна експозиция на палиперидон по време на поддържащо лечение	
Предхождаща таблетна доза палиперидон с удължено освобождаване	**Егоропал инжекция**
3 mg дневно	25-50 mg месечно
6 mg дневно	75 mg месечно
9 mg дневно	100 mg месечно
12 mg дневно	150 mg месечно

Предходният перорален палиперидон или перорален рисперидон може да бъде преустановен в момента на започване на лечението с Егоропал. Някои пациенти може да имат полза от постепенното отнемане. Други пациенти, преминаващи от по-високи перорални дози палиперидон (напр. 9-12 mg дневно) към глутеални инжекции с Егоропал, може да имат по-ниска плазмена експозиция през първите 6 месеца след смяната. Затова, като алтернатива, може да се обмисли поставянето на инжекции в делтоидния мускул през първите

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ * 2

Преминаване от дългодействащ инжекционен рисперидон към Егоропал
При преминаване на пациентите от дългодействащ инжекционен рисперидон започнете лечението с Егоропал вместо следващата планирана инжекция. Егоропал след това трябва да се продължи на месечни интервали. Едноседмичната начална схема на прилагане, включваща интрамускулно инжекционно приложение (ден 1-ви , съответно ден 8-ми), както е описано в точка 4.2 по-горе, не е необходима. При пациентите, стабилизирани преди това на различни дози дългодействащ инжекционен рисперидон, може да се постигне сходна експозиция на палиперидон в стационарно състояние по време на поддържащо лечение с месечни дози Егоропал, както следва:

Дози на дългодействащ инжекционен рисперидон и на Егоропал, необходими за получаване на сходна експозиция на палиперидон в стационарно състояние	
Предхождаща доза на дългодействащ инжекционен рисперидон	**Егоропал инжекция**
25 mg всеки 2 седмици	50 mg месечно
37,5 mg всеки 2 седмици	75 mg месечно
50 mg всеки 2 седмици	100 mg месечно

Спирането на антипсихотичните лекарствени продукти трябва да бъде в съответствие със съответната информация за предписване. Ако се прекрати лечението с Егоропал, трябва да се вземат предвид характеристиките на удълженото му освобождаване. Периодично трябва да се преоценява необходимостта от продължаване приема на лекарствени продукти за лечение на екстрапирамидни симптоми (ЕПС).

Пропуснати дози

За да се избегне пропускането на дози
Препоръчва се втората начална доза от Егоропал да се приложи една седмица след първата доза. За да се избегне пропускане на доза, на пациентите може да се даде втората доза 4 дни преди или след едноседмичния период (ден 8). По същия начин, третата и всяка следваща инжекция се препоръчва да се прилагат всеки месец след началната схема. За да се избегне пропускане на месечната доза, на пациентите могат да се прилагат инжекции до 7 дни преди или след времето за месечна инжекция.

Ако целевата дата за втората инжекция Егоропал (ден 8 ± 4 дни) е пропусната, препоръчителното повторно започване зависи от продължителността на времето, изминало от първата инжекция на пациента.

Пропусната втора начална доза (<4 седмици от първата инжекция)
Ако са изминали по-малко от 4 седмици от първата инжекция, тогава на пациента трябва да се приложи втората инжекция от 100 mg в делтоидния мускул възможно най-скоро. Трета инжекция Егоропал от 75 mg в делтоидните или глутеалните мускули трябва да се приложи 5 седмици след първата инжекция (независимо от времето на втората инжекция). След това трябва да се следва нормалният месечен цикъл на инжекции в делтоидния или глутеалния мускул от 25 mg до 150 mg въз основа на индивидуалната поносимост и/или ефикасност.

Пропусната втора начална доза (4-7 седмици от първата инжекция)
Ако са изминали 4 до 7 седмици от първата инжекция Егоропал, възобновете дозирането с две инжекции от 100 mg по следния начин:
1. инжекция в делтоидния мускул възможно най-скоро
2. друга инжекция в делтоидния мускул една седмица по-късно
3. възобновяване на нормалния месечен цикъл на инжекции в делтоидния или глутеалния мускул от 25 mg до 150 mg въз основа на индивидуалната поносимост и/или ефикасност.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Пропусната втора начална доза (>7 седмици от първата инжекция)
Ако са изминали повече от 7 седмици от първата инжекция Егоропал, започнете дозирането, както е описано за препоръчителното започване на лечение с Егоропал по-горе.

Пропусната месечна поддържаща доза (1 месец до 6 седмици)
След започване на лечението, препоръчителният цикъл инжекции Егоропал е месечен. Ако са изминали по-малко от 6 седмици след последната инжекция, тогава възможно най-скоро трябва да се приложи предходящата стабилизирана доза, последвана от инжекции на месечни интервали.

Пропусната месечна поддържаща доза (>6 седмици до 6 месеца)
Ако са изминали повече от 6 седмици след последната инжекция Егоропал, се препоръчва следното:

За пациенти, стабилизирани с дози от 25 до 100 mg
1. инжекция в делтоидния мускул възможно най-скоро в същата доза, на която пациентът е бил стабилизиран преди това
2. друга инжекция в делтоидния мускул (със същата доза) една седмица по-късно (ден 8-ми)
3. възобновяване на нормалния месечен цикъл на инжекциите или в делтоидния, или в седалищния мускул от 25 mg до 150 mg според индивидуалната поносимост на пациента и/или ефикасността.

За пациенти, стабилизирани със 150 mg
1. инжекция в делтоидния мускул възможно най-скоро с доза 100 mg
2. друга инжекция в делтоидния мускул една седмица по-късно (ден 8-ми) с доза 100 mg
3. възобновяване на нормалния месечен цикъл на инжекциите или в делтоидния, или в седалищния мускул от 25 mg до 150 mg според индивидуалната поносимост на пациента и/или ефикасността.

Пропусната месечна поддържаща доза (>6 месеца)
Ако са изминали повече от 6 месеца след последната инжекция Егоропал, започнете дозирането, както е описано за препоръчителното започване на лечение с Егоропал по-горе.

<u>Специални популации</u>
Старческа възраст
Ефикасността и безопасността при пациенти в старческа възраст >65 години не са установени. По принцип, препоръчителната доза Егоропал за пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция е същата като тази за по-млади възрастни пациенти с нормална бъбречна функция. Тъй като при пациентите в старческа възраст обаче бъбречната функция може да е намалена, може да е необходимо коригиране на дозата (вж. „*Бъбречно увреждане*“ по-долу относно препоръките при пациенти с бъбречно увреждане).

Бъбречно увреждане
Егоропал не е систематично проучван при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). При пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥50 до <80 ml/min), препоръчителната начална доза Егоропал е 100 mg на 1-ия ден от лечението и 75 mg една седмица по-късно, като и двете се прилагат в делтоидния мускул. Препоръчителната месечна поддържаща доза е 50 mg с диапазон от 25 до 100 mg според поносимостта и/или ефикасността при съответните пациенти.
Егоропал не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <50 ml/min) (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане въз основа на опита с перорален палиперидон. Тъй като палиперидон не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане, при тези пациенти се препоръчва повишено внимание (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на Егоропал при деца и юноши <18 години не са установени. Няма налична информация.

Начин на приложение
Егоропал е предназначен само за интрамускулно приложение. Не трябва да се прилага по друг начин. Трябва да се инжектира бавно, дълбоко в делтоидния или седалищния мускул. Всяка инжекция трябва да се поставя от медицински специалист. Трябва да се прилага като единична инжекция. Дозата не трябва да се прилага разделена на отделни инжекции.

Всяка от началните дози на 1-и и 8-и ден трябва да се прилага в делтоидния мускул, за да се постигнат бързо терапевтични концентрации (вж. точка 5.2). След втората начална доза, месечните поддържащи дози могат да се прилагат или в делтоидния, или в седалищния мускул. Преминаване от седалищния към делтоидния мускул (и обратното) трябва да се обсъди в случай на болка на мястото на инжектиране, ако дискомфортът на мястото на инжектиране не се понася добре (вж. точка 4.8). Препоръчва се също така редуване на лявата и дясната страна (вж. по-долу).

За указания относно употребата и работата с Егоропал вижте листовката за пациента (информация, предназначена за медицински или здравни специалисти).

Приложение в делтоидния мускул
Препоръчителният размер игла за прилагане на началните и поддържащите дози Егоропал в делтоидния мускул се определя от теглото на пациента. При пациентите ≥90 kg, се препоръчва 1½-инчовата игла 22 размер (38,1 mm × 0,72 mm). При пациентите <90 kg се препоръчва 1-инчовата игла 23 размер (25,4 mm × 0,64 mm). Инжекциите в делтоидния мускул трябва да се редуват между двата делтоидни мускула.

Приложение в седалищния мускул
Препоръчителният размер игла за приложение на поддържащите дози Егоропал в седалищния мускул е 1½ инча, 22 размер (38,1 mm × 0,72 mm). Приложението трябва да се извърши в горния външен квадрант на седалищната област. Инжекциите в седалищния мускул трябва да се редуват между двата седалищни мускула.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към рисперидон или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употреба при пациенти в силно възбудено или тежко психотично състояние
Егоропал не трябва да се използва за лечение на състояния на силна възбуда или тежки психотични състояния, когато се налага незабавен контрол на симптомите.

QT интервал
Трябва да се внимава, когато се предписва палиперидон на пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване или с фамилна анамнеза за удължен QT интервал, както и при едновременна употреба с други лекарствени продукти, за които се смята, че водят до удължаване на QT интервала.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Невролептичен малигнен синдром
Съобщавани са прояви на невролептичен малигнен синдром (НМС), характеризиращ се с хипертермия, мускулна ригидност, нестабилност на автономната нервна система, промени в съзнанието и повишени нива на серумната креатинфосфокиназа, при лечение с палиперидон. Допълнителните клинични признаци може да включват миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако някой пациент развие признаци или симптоми, които са показателни за НМС, палиперидон трябва да бъде спрян.

Тардивна дискинезия/екстрапирамидни симптоми
Лекарствените продукти, които са антагонисти на допаминовите рецептори, се свързват с индуциране на тардивна дискинезия, характеризираща се с ритмични, неволеви движения, предимно на езика и/или лицето. Ако се появят признаци и симптоми на тардивна дискинезия, трябва да се обсъди спирането на всички антипсихотици, включително на палиперидон. Необходимо е повишено внимание при пациенти, получаващи едновременно психостимуланти (напр. метилфенидат) и палиперидон, тъй като могат да възникнат екстрапирамидни симптоми при коригиране на дозата на едното или на двете лекарства. Препоръчва се постепенно спиране на лечението със стимуланти (вж. точка 4.5).

Левкопения, неутропения и агранулоцитоза
При лечение с Егоропал се съобщава за случаи на левкопения, неутропения и агранулоцитоза. Агранулоцитоза се съобщава в много редки случаи (<1/10 000 пациенти) по време на постмаркетинговото наблюдение. Пациенти с анамнеза за клинично значим нисък брой на белите кръвни клетки или левкопения/неутропения, индуцирана от лекарства, трябва да се проследяват през първите няколко месеца от терапията и трябва да се обмисли преустановяване на лечението с Егоропал при първия признак на клинично значимо понижаване на броя на белите кръвни клетки при отсъствието на други причинно-следствени фактори. Пациенти с клинично значима неутропения трябва внимателно да се проследяват за треска или други симптоми или признаци на инфекция и да се лекуват своевременно при появата на подобни симптоми или признаци. Пациенти с тежка неутропения (абсолютен брой на неутрофилите <1 × 10^9/l) трябва да преустановят лечението с Егоропал и броят на белите кръвни клетки трябва да се проследи до тяхното възстановяване.

Реакции на свръхчувствителност
По време на постмаркетинговия опит рядко се съобщават анафилактични реакции при пациенти, които преди това са понасяли добре перорален рисперидон или перорален палиперидон (вж. точки 4.1 и 4.8).
Ако възникнат реакции на свръхчувствителност, преустановете прилагането на Егоропал; започнете общи поддържащи мерки, както е клинично уместно и наблюдавайте пациента до отзвучаване на признаците и симптомите (вж. точки 4.3 и 4.8).

Хипергликемия и захарен диабет
При лечение с палиперидон се съобщава за случаи на хипергликемия, захарен диабет и обостряне на вече съществуващ диабет, включително диабетна кома и кетоацидоза. Препоръчително е подходящо клинично мониториране в съответствие с приетите насоки за лечение с антипсихотици. Пациенти, лекувани с Егоропал, трябва да се проследяват за симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия и отпадналост), а пациенти със захарен диабет трябва редовно да се проследяват за влошаване на глюкозния контрол.

Повишаване на теглото
Съобщава се за значимо повишаване на теглото при употребата на Егоропал. Теглото трябва да се измерва редовно.

Употреба при пациенти с пролактин-зависими тумори

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Проучвания с тъканни култури показват, че растежът на клетките на тумори на гърдата при човека вероятно е стимулиран от пролактин. Независимо че при клинични епидемиологични изпитвания до момента не е доказана ясна връзка с прилагането на антипсихотици, се препоръчва повишено внимание при пациентите със съответната анамнеза. Палиперидон трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с вече съществуващ тумор, който може да е пролактин-зависим.

Ортостатична хипотония
Палиперидон може да предизвика ортостатична хипотония при някои пациенти, поради блокиране на алфа-рецепторите.
Въз основа на сборни данни от три плацебо-контролирани, 6-седмични изпитвания с фиксирана доза перорален палиперидон таблетки с удължено освобождаване (3, 6, 9 и 12 mg), за ортостатична хипотония се съобщава при 2,5% от пациентите, лекувани с перорален палиперидон, в сравнение с 0,8% при пациентите, лекувани с плацебо. Егоропал трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известни сърдечносъдови заболявания (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда или исхемия, проводни нарушения), мозъчно-съдова болест или състояния, които предразполагат пациента към хипотония (напр. обезводняване и хиповолемия).

Гърчове
Егоропал трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гърчове или други състояния, които потенциално понижават гърчовия праг.

Бъбречно увреждане
При пациенти с бъбречно увреждане плазмените концентрации на палиперидон са повишени, поради което се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане. Егоропал не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <50 ml/min) (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробно увреждане
Липсват данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh). Препоръчва се повишено внимание, ако палиперидон се използва при такива пациенти.

Пациенти в старческа възраст с деменция
Не са провеждани проучвания на Егоропал при пациенти в старческа възраст с деменция. Егоропал трябва да се използва с повишено внимание при пациенти в старческа възраст с деменция, при които има рискови фактори за мозъчен удар.

Опитът с рисперидон, цитиран по-долу, се смята за валиден и за палиперидон.

Обща смъртност
Мета-анализът на 17 контролирани клинични изпитвания показва, че пациентите в старческа възраст с деменция, лекувани с други атипични антипсихотици, включително рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин, са имали повишен риск от смъртност в сравнение с пациентите, приемали плацебо. Смъртността при пациентите, лекувани с рисперидон, е 4% спрямо 3,1% за плацебо.

Мозъчно-съдови нежелани реакции
Наблюдава се приблизително 3-кратно повишение на риска от мозъчно-съдови нежелани реакции при рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания при популацията на пациентите с деменция, лекувани с някои атипични антипсихотици, включително рисперидон, арипипразол и оланзапин. Механизмът за този повишен риск е неизвестен.

Болест на Паркинсон и деменция с телца на Lewy

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Лекарите трябва внимателно да преценят риска спрямо ползата, когато предписват Егоропал на пациенти с болест на Паркинсон или с деменция с телца на Lewy (ДТЛ), тъй като и при двете групи може да има повишен риск от развитие на невролептичен малигнен синдром, както и повишена чувствителност към антипсихотици. Проявите на увеличената чувствителност може да включват объркаността, замъглено съзнание, постурална нестабилност с чести падания в допълнение към екстрапирамидна симптоматика.

Приапизъм
Съобщават се случаи на индуциране на приапизъм от антипсихотични лекарствени продукти (включително рисперидон), блокиращи алфа-адренергичните рецептори. По време на постмаркетинговото наблюдение се съобщава за приапизъм и при перорален палиперидон, който е активният метаболит на рисперидон. Пациентите трябва да бъдат информирани незабавно да потърсят медицинска помощ, ако този приапизъм не отзвучи до 4 часа.

Регулиране на телесната температура
Антипсихотичните лекарствени продукти имат свойството да нарушават способността на организма да намалява телесната температура. Препоръчват се подходящи грижи, когато Егоропал се предписва на пациенти, които ще бъдат изложени на условия, допринасящи за повишение на телесната температура, например усилени физически упражнения, излагане на прекомерна горещина и които получават съпътстваща терапия с лекарствени продукти с антихолинергично действие, или са подложени на дехидратация.

Венозен тромбоемболизъм
Съобщава се за случаи на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при антипсихотичните лекарствени продукти. Тъй като пациентите, лекувани с антипсихотици, често са с придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори за ВТЕ трябва да бъдат идентифицирани преди и по време на лечението с Егоропал, както и да бъдат предприети превантивни мерки.

Антиеметичен ефект
При предклиничните изпитвания с палиперидон е наблюдаван антиеметичен ефект. Ако този ефект се появи при хора, той може да замаскира признаците и симптомите на предозиране на определени лекарствени продукти или на състояния, като чревна обструкция, синдром на Рей и мозъчен тумор.

Приложение
Трябва да се внимава, за да се избегне случайно инжектиране на Егоропал в кръвоносен съд.

Интраоперативен флопи ирис синдром
Интраоперативен флопи ирис синдром (ИФИС) е наблюдаван по време на операция на катаракта при пациенти, лекувани с лекарствени продукти с ефект на алфа 1а-адренергичен антагонист, като Егоропал (вж. точка 4.8).

ИФИС може да повиши риска от очни усложнения по време на и след операцията. Настоящата или предишна употреба на лекарствени продукти с алфа 1а-адренергичен антагонистичен ефект трябва да са известни на очния хирург преди операцията. Потенциалната полза от спирането на алфа 1-блокиращата терапия преди операция на катаракта не е установена и трябва да бъде преценена спрямо риска от спиране на терапията с антипсихотици.

Помощни вещества
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. по същество не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Препоръчва се повишено внимание, когато Егоропал се предписва с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала, като клас IA антиаритмични средства (напр. хинидин, дизопирамид) и клас III антиаритмични средства (напр. амиодарон, соталол), някои антихистамини, някои други антипсихотици, както и някои антималарийни средства (напр. мефлохин). Този списък е примерен и не е изчерпателен.

Потенциал на Егоропал да повлиява други лекарства
Не се очаква палиперидон да предизвиква клинично значими фармакокинетични взаимодействия с лекарствени продукти, които се метаболизират чрез цитохром P-450 изоензимите.

Като се има предвид основният ефект на палиперидон върху централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 4.8), Егоропал трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с други лекарства, които действат върху ЦНС, като анксиолитици, повечето антипсихотици, сънотворни, опиати и т.н., или с алкохол.

Палиперидон може да антагонизира ефекта на леводопа и други допаминови агонисти. Ако се смята, че тази комбинация е необходима, особено в крайния стадий на болестта на Паркинсон, трябва да се предписва най-ниската ефективна доза от всяко лекарство.

Поради потенциала на лекарствения продукт да предизвиква ортостатична хипотония (вж. точка 4.4), при прилагането на Егоропал заедно с други терапевтични средства, които също имат такъв потенциал, напр. други антипсихотици, трициклични антидепресанти, може да се наблюдава адитивен ефект.

Препоръчва се повишено внимание, в случай че палиперидон се комбинира с други лекарствени продукти, за които се знае, че понижават прага на гърчовете (напр. фенотиазини или бутирофенони, трициклични антидепресанти или селективни инхибитори на обратното захващане (SSRI), трамадол, мефлохин и др.).

Едновременното прилагане на перорален палиперидон таблетки с удължено освобождаване в стационарно състояние (12 mg веднъж дневно) с дивалпроекс натрий таблетки с удължено освобождаване (500 mg до 2 000 mg веднъж дневно) не оказва ефект върху фармакокинетиката в стационарно състояние на валпроата.
Не са провеждани проучвания за взаимодействията между Егоропал и литий, въпреки това е малка вероятността от фармакокинетични взаимодействия.

Потенциал на други лекарства да повлияват Егоропал
Проучвания *in vitro* показват, че CYP2D6 и CYP3A4 могат да имат минимално участие в метаболизма на палиперидон, но нито *in vitro*, нито *in vivo* има признаци, че тези изоензими играят значима роля в метаболизма на палиперидон. Едновременното прилагане на перорален палиперидон с пароксетин – мощен инхибитор на CYP2D6, не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на палиперидон.

Едновременното прилагане на перорален палиперидон с удължено освобождаване веднъж дневно с карбамазепин 200 mg два пъти дневно води до намаляване с приблизително 37% на междинната C_{max} в стационарно състояние и AUC на палиперидон.

Това намаление в значителна степен се причинява от увеличаване с 35% на бъбречния клирънс на палиперидон вероятно в резултат на индуциране на бъбречни P-gp от карбамазепин. От лекото намаляване на количеството на активното вещество, екскретирано непроменено в урината, може да се предположи, че е имало слаб ефект върху CYP метаболизма или бионаличността на палиперидон по време на едновременното прилагане на карбамазепин. При по-високи дози на карбамазепин могат да се получат по-големи намаления на плазмените концентрации на палиперидон. При започването на карбамазепин дозата на Егоропал трябва да

се преразгледа и увеличи, ако е необходимо. Съответно при спирането на карбамазепин дозата на Егоропал трябва да се преразгледа и намали, ако е необходимо.

Едновременното прилагане на единични дози перорален палиперидон таблетки с удължено освобождаване 12 mg с дивалпроекс натрий таблетки с удължено освобождаване (две таблетки от 500 mg веднъж дневно) води до увеличаване на C_{max} и AUC на палиперидон с приблизително 50%, което вероятно се дължи на увеличената перорална абсорбция. Тъй като не се наблюдава ефект върху системния клирънс, не се очаква клинично значимо взаимодействие между дивалпроекс натрий таблетки с удължено освобождаване и Егоропал интрамускулна инжекция. Не са провеждани проучвания за това взаимодействие с Егоропал.

Едновременна употреба на Егоропал с рисперидон или перорален палиперидон
Туй като палиперидон е основният активен метаболит на рисперидон, трябва да се внимава при едновременно приложение на Егоропал с рисперидон или с перорален палиперидон за продължителен период от време. Данните за безопасност при употребата на Егоропал с други антипсихотици са ограничени.

Едновременна употреба на Егоропал с психостимуланти
Едновременната употреба на психостимуланти (напр. метилфенидат) с палиперидон може да доведе до екстрапирамидни симптоми при промяна на едната или на двете терапии (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Няма достатъчно данни за употребата на палиперидон по време на бременност. Интрамускулно инжектираният палиперидонов палмитат и перорално приложеният палиперидон нямат тератогенен ефект в проучванията при животни, но се наблюдават други видове репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). При новородени, изложени на палиперидон през третия триместър на бременността има риск от нежелани лекарствени реакции, включващи екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане след раждането, които могат да варират по тежест и продължителност. Докладвани са случаи на възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или хранителни разстройства. Затова, новородените трябва да бъдат внимателно мониторирани. Егоропал не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене
Приложен в терапевтични дози на кърмещи жени, палиперидон се екскретира в кърмата до степен, при която има вероятност за поява на ефекти при кърмачето. Егоропал не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет
Не са наблюдавани съответни ефекти при неклинични проучвания.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Палиперидон може да повлияе в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини, поради потенциалните ефекти върху нервната система и зрението, като седация, сомнолентност, синкоп, замъглено зрение (вж. точка 4.8). Поради това, на пациентите трябва да се препоръчва да не шофират и работят с машини, докато не стане известна тяхната индивидуална чувствителност към Егоропал.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Нежеланите реакции, които са докладвани най-често при клинични проучвания са инсомния, главоболие, безпокойство, инфекции на горните дихателни пътища, реакции на мястото на инжектиране, паркинсонизъм, повишаване на теглото, акатизия, ажитация, седация/сомнолентност, гадене, констипация, замайване, мускулно-скелетна болка, тахикардия, тремор, абдоминална болка, повръщане, диария, умора и дистония. От изброените акатизия и седация/сомнолентност изглежда са дозо-зависими.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следват всички нежелани реакции, които се съобщават с палиперидон по честотни категории, оценени в клинични проучвания с палиперидонов палмитат. Използват се следните термини за честотата: *много чести* (≥1/10); *чести* (≥1/100 до <1/10); *нечести* (≥1/1 000 до <1/100); *редки* (≥1/10 000 до <1/1 000); *много редки* (<1/10 000); и с *неизвестна честота* (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

Системо-органен клас	Нежелани реакции				
	Честота				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота[а]
Инфекции и инфестации		инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища, грип	пневмония, бронхит, инфекция на дихателните пътища, синузит, цистит, инфекция на ухото, тонзилит, онихомикози, целулит, подкожен абсцес	инфекции на очите, акародерматит,	
Нарушения на кръвта и лимфната система			намален брой бели кръвни клетки, анемия	неутропения, тромбоцитопения, повишен брой еозинофили	агранулоцитоза
Нарушения на имунната система			свръхчувствителност		анафилактична реакция
Нарушения на ендокринната система		хиперпролактинемия[б]		неподходяща секреция на антидиуретичен хормон, наличие на захар в урината	
Нарушение на метаболизма и храненето		хипергликемия, повишаване на теглото, понижаване на теглото, намален апетит	захарен диабет[г], хиперинсулинемия, повишен апетит, анорексия, повишени триглицериди в кръвта, повишен холестерол в кръвта	диабетна кетоацидоза, хипогликемия, полидипсия	водна интоксикация
Психични нарушения	инсомния[д]	ажитация, депресия, безпокойство	нарушения на съня, мания, намалено либидо, нервност, кошмари	кататония, състояние на обърканост, сомнамбулизъм, притъпена чувствителност, аноргазмия	разстройство на храненето, свързано със съня
Нарушения на нервната система		паркинсонизъм[в], акатизия[в], седация/сомнолент-ност, дистония[в], замайване,	тардивна дискинезия, синкоп, психомоторна свръхактивност, постурална замаяност, нарушение на вниманието,	невролептичен малигнен синдром, исхемия на мозъка, липса на реакция на	диабетна кома

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

		дискинезия[в], тремор, главоболие	дизартрия, дисгеузия, хипоестезия, парестезия	стимули, загуба на съзнание, понижено ниво на съзнание, конвулсии[д], нарушение на равновесието, абнормна координация, дистоничен тремор на главата	
Нарушения на очите			замъглено зрение, конюнктивит, сухота в очите	глаукома, нарушения на движенията на очите, въртене на очите, фотофобия, повишено сълзоотделяне, очна хиперемия	флопи ирис синдром (интраоперативен)
Нарушения на ухото и лабиринта			вертиго, шум в ушите, болка в ухото		
Сърдечни нарушения		тахикардия	атриовентрикуларен блок, нарушена проводимост, удължен QT-интервал на електрокардиограма, синдром на постурална ортостатична тахикардия, брадикардия, абнормна електрокардиограма, палпитации	предсърдно мъждене, синусова аритмия	
Съдови нарушения		хипертония	хипотония, ортостатична хипотония	белодробен емболизъм, венозна тромбоза, зачервяване на лицето	исхемия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		кашлица, назална конгестия	диспнея, фаринголарингеална болка, епистаксис	синдром на сънна апнея, белодробна конгестия, конгестия на респираторния тракт, хрипове, крепитации	хипервентилация, аспирационна пневмония, дисфония
Стомашно-чревни нарушения		коремна болка, повръщане, гадене, констипация, диария, диспепсия, зъбобол	коремен дискомфорт, гастроентерит, дисфагия, сухота в устата, флатуленция	панкреатит, чревна непроходимост, подуване на езика, фекална инконтиненция, фекалома, хейлит	илеус
Хепатобилиарни нарушения		повишени трансаминази	повишена гамаглутамилтрансфераза, повишени чернодробни ензими		жълтеница
Нарушения на кожата и			уртикария, пруритус, обрив, алопеция, екзема, суха кожа, еритема, акне	лекарствен обрив, ангиоедем, промяна хиперкератозата на кожата	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

подкожната тъкан				себореен дерматит, пърхот	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		мускулно-скелетна болка, болка в гърба, артралгия	повишена креатинфосфокиназа в кръвта, мускулни спазми, скованост в мускулите, мускулна слабост	рабдомиолиза, подуване на ставите	необичайна поза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			незадържане на урина, полакиурия, дизурия	задръжка на урина	
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период					неонатален синдром на отнемане (вж. точка 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		аменорея	еректилна дисфункция, нарушение на еякулацията, нередовна менструация[а], гинекомастия, галакторея, сексуална дисфункция, болка в гърдата	приапизъм, дискомфорт в гърдата, застой в гърдите, уголемяване на гърдите, вагинално течение	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		пирексия, астения, умора, реакция на мястото на инжектиране	оток на лицето, оток[д], повишена телесна температура, нарушена походка, болка в гърдите, дискомфорт в областта на гърдите, неразположение, индурация	хипотермия, втрисане, жажда, синдром на отнемане, абсцес на мястото на инжектиране, целулит на мястото на инжектиране, киста на мястото на инжектиране, хематом на мястото на инжектиране	понижена телесна температура, некроза на мястото на инжектиране, язва на мястото на инжектиране
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенция			падане		

[а] Честотата на нежеланите реакции е определена като категория „с неизвестна честота“, защото не са наблюдавани в клинични проучвания на палиперидонов палмитат. Те са получени от спонтанни постмаркетингови съобщения и честотата им не може да бъде определена или са установена от данните от клинични изпитвания и/или постмаркетингови доклади на рисперидон (всички лекарствени форми) или перорален палиперидон.

[б] Вижте по-долу „Хиперпролактинемия“.

[в] Вижте по-долу „Екстрапирамидни симптоми“.

[г] В плацебо-контролирани изпитвания случаи на захарен диабет се съобщават при 0,32% от пациентите, лекувани с Егоропал, в сравнение с 0,39% в групата на плацебо. Общата честота от всички клинични изпитвания [illegible] от всички пациенти, лекувани с палиперидонов палмитат

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

[д] **Инсомния включва:** затруднено заспиване, повърхностен сън; **Конвулсия включва:** припадък тип „Grand mal"; **Едем включва:** генерализиран едем, периферен едем, мек едем. **Менструално нарушение включва:** закъснение на менструацията, нередовна менструация, олигоменорея

Нежелани реакции, наблюдавани с лекарствени форми на рисперидон
Тъй като палиперидон е активен метаболит на рисперидон, профилите на нежелани реакции на тези активни вещества (включително перорални и инжекционни форми) са съотносими.

Описание на избрани нежелани реакции
Анафилактична реакция
По време на постмаркетинговия опит рядко са съобщавани случаи на анафилактична реакция след инжекционно приложение на палиперидон при пациенти, които преди това са имали поносимост към перорален рисперидон или перорален палиперидон (вж. точка 4.4).

Реакции на мястото на инжектиране
Най-често съобщаваната нежелана реакция, свързана с мястото на инжектиране, е болката. По-голямата част от тези реакции се съобщават като леки до умерени по тежест. Във всички проучвания фаза 2 и 3 с инжекционно приложение на палиперидон при оценките на участниците за болката на мястото на инжектиране на базата на визуална аналогова скала се наблюдава тенденция за намаление по честота и интензитет с течение на времето. Инжекциите в делтоидния мускул се възприемат като малко по-болезнени от съответните инжекции в седалищния мускул. Другите реакции на мястото на инжектиране са предимно леки по интензитет и включват индурация (чести), пруритус (нечести) и възли (редки).

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)
ЕПС включват сборен анализ на следните термини: паркинсонизъм (включва хиперсаливация, мускулно-скелетна скованост, паркинсонизъм, изтичане на слюнка, ригидност тип „зъбчато колело", брадикинезия, хипокинезия, масковидно лице, мускулна скованост, акинезия, вратна ригидност, мускулна ригидност, паркинсонова походка, патологичен рефлекс на глабелата и паркинсонов тремор при покой), акатизия (включва акатизия, безпокойство, хиперкинезия и синдром на неспокойните крака), дискинезия (дискинезия, мускулни потрепвания, хореоатетоза, атетоза и миоклонус), дистония (включва дистония, хипертония, тортиколис, неволеви мускулни контракции, мускулна контрактура, блефароспазъм, окулогирична криза, парализа на езика, лицев спазъм, ларингоспазъм, миотония, опистотонус, орофарингеален спазъм, плеврототонус, спазъм на езика и тризмус) и тремор. Трябва да се отбележи, че са включени по-широк спектър от симптоми, които нямат непременно екстрапирамиден произход.

Повишаване на теглото
При 13-седмично проучване, включващо 150 mg въвеждаща доза, при частта от пациентите с абнормно повишаване на теглото ≥7% се наблюдава дозозависима тенденция, с 5% честота на поява в плацебо групата, в сравнение със съответно 6%, 8% и 13% при групите с инжекционен палиперидон 25 mg, 100 mg и 150 mg.
По време на 33-седмичен открит преходен/поддържащ период на проучването за дългосрочна превенция на повторна поява, 12% от пациентите, лекувани с инжекционен палиперидон , отговарят на този критерий (повишаване на ≥7% от двойно-сляпата фаза до крайната точка); средната (SD) промяна на теглото от изходното ниво през откритата фаза е + 0,7 (4,79) kg.

Хиперпролактинемия
При клинични проучвания се наблюдава повишаване на медианата на серумния пролактин при пациенти от двата пола, които получават палиперидон за инжекционно приложение.
Нежеланите реакции, които могат да предполагат повишаване на нивата на пролактина (напр.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

аменорея, галакторея, нарушения в менструалния цикъл, гинекомастия), са съобщаване при общо <1% от пациентите.

Ефекти на терапевтичния клас
При антипсихотиците може да възникнат удължаване на QT интервала, вентрикуларни аритмии (вентрикуларна фибрилация, вентрикуларна тахикардия), внезапна необяснима смърт, сърдечен арест и *Torsade de pointes*.

Съобщават се случаи на венозна тромбоемболия, включително случаи на белодробен емболия и тромбоза на дълбоките вени при антипсихотичните лекарствени продукти (неизвестна честота).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми
По принцип, очакваните признаци и симптоми на предозиране се изразяват в усилване на известните фармакологични ефекти на палиперидон, т.е. сънливост и седация, тахикардия и хипотония, удължаване на QT интервала и екстрапирамидни симптоми. *Torsade de pointes* и камерни фибрилации се съобщават при пациент в случай на предозиране с перорален палиперидон. В случай на остро предозиране трябва да се има предвид възможността да са приети различни лекарства.

Лечение
Когато се преценяват терапевтичните нужди и периода на възстановяване, трябва да се има предвид естеството на лекарствения продукт с удължено освобождаване и дългия полуживот на елиминиране на палиперидон. Палиперидон няма специфичен антидот. Трябва да се приложат общи поддържащи мерки. Трябва да се осигурят и поддържат свободни дихателни пътища, насищане с кислород и вентилиране.
Трябва да започне незабавно наблюдение на сърдечно-съдовата система, което да включва продължително електрокардиографско мониториране за евентуални аритмии. Хипотонията и циркулаторният колапс трябва да бъдат лекувани със съответните мерки, като интравенозни вливания на течности и/или симпатикомиметици. В случай на тежки екстрапирамидни симптоми трябва да бъдат приложени антихолинергични средства. Непосредственото наблюдение и проследяване трябва да продължат, докато пациентът се възстанови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психолептици, други антипсихотици. АТС код: N05AX13

Егоропал съдържа рацемична смес от (+)- и (-)-палиперидон.

Механизъм на действие
Палиперидон е селективен блокер на ефектите на моноамина, чиито фармакологични свойства са различни от тези на традиционните невролептици. Палиперидон се свързва с висок афинитет серотонинергичните 5-НТ2- и допаминергичните D2-рецептори. Палиперидон блокира също

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

алфа 1-адренергичните рецептори и в по-слаба степен H1-хистаминергичните и алфа 2-адренергичните рецептори. Фармакологичната активност на (+)- и (-) енантиомерите на палиперидон са количествено и качествено сходни.

Палиперидон не се свързва с холинергичните рецептори. Въпреки че палиперидон е мощен D2-антагонист, поради което се смята, че той овладява позитивните симптомите на шизофрения, той предизвиква по-слаба каталепсия и по-слабо намалява моторните функции в сравнение с традиционните невролептици. Преобладаващият централен антагонизъм спрямо серотонин може да намали потенциала на палиперидон да причинява екстрапирамидни нежелани реакции.

Клинична ефикасност

Остро лечение на шизофрения

Ефикасността на инжекционен палиперидон за остро лечение на шизофрения е установена в четири краткосрочни (едно 9-седмично и три 13-седмични) двойно-слепи, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания с фиксирана доза за лечение на хоспитализирани възрастни пациенти с остър рецидив, които отговарят на критериите за шизофрения по DSM-IV. Фиксираните дози на инжекционен палиперидон при тези проучвания са прилагани на ден 1-ви, 8-ми и 36-ти в 9-седмичното проучване и допълнително на ден 64-ти от 13-седмичните проучвания. По време на острото лечение на шизофрения с инжекционен палиперидон не се налага допълнително добавяне на перорални антипсихотици. Първичната крайна точка за ефикасност е намаление на общат оценка по Скалата за позитивни и негативни симптоми (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)), както е показано на таблицата по-долу. PANSS представлява валидиран многоелементен списък, съставен от пет фактора за оценка на позитивните симптоми, негативните симптоми, неорганизираните мисли, неконтролирана враждебност/възбуда и тревожност/депресия. Функционирането е оценено с помощта на скалата за Лична и социална активност (Personal and Social Performance (PSP)). PSP е валидирана скала, оценявана от лекаря, която измерва личното и социалното функциониране в четири сфери: социално полезна активност (работа и обучение), лични и социални връзки, грижи за себе си и неадекватно и агресивно поведение.

В 13-седмичното проучване (n = 636), сравняващо три фиксирани дози палиперидон за инжекционно приложение (първоначална инжекция в делтоидния мускул от 150 mg, последвана от 3 дози в седалищния или делтоидния мускул или от 25 mg/4 седмици, 100 mg/4 седмици или 150 mg/4 седмици) с плацебо, всичките три дозировки на инжекционен палиперидон превъзхождат плацебо при подобряване на общата оценка по PANSS. В това проучване при терапевтичните групи както със 100 mg/4 седмици, така и 150 mg /4 седмици, но не и 25 mg/4 седмици, се наблюдава статистическо превъзходство спрямо плацебо по отношение на оценката по PSP. Тези резултати потвърждават ефикасността по време на цялата продължителност на лечението и подобряването на PANSS, които се наблюдават още на ден 4-ти със значимо отделяне от плацебо на групите с 25 mg и 150 mg инжекционен палиперидон на ден 8-ми.

Резултатите от други проучвания показват статистически значими резултати в полза на инжекционен палиперидон, с изключение на дозата от 50 mg при едно проучване (вж. таблицата по-долу).

Общ скор по Скалата за позитивни и негативни симптоми за шизофрения (PANSS) – промяна от изходно ниво до крайна точка – Последно извършено наблюдение (LOCF) за изпитвания R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 и R092670-PSY-3007: Група за първичен анализ на ефикасността

	Плацебо	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = [illegible]	n = 160
Средно изходно ниво (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		[illegible]	86,4 (11,70)
Средна промяна (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	[illegible]	-15,2 (18,48)

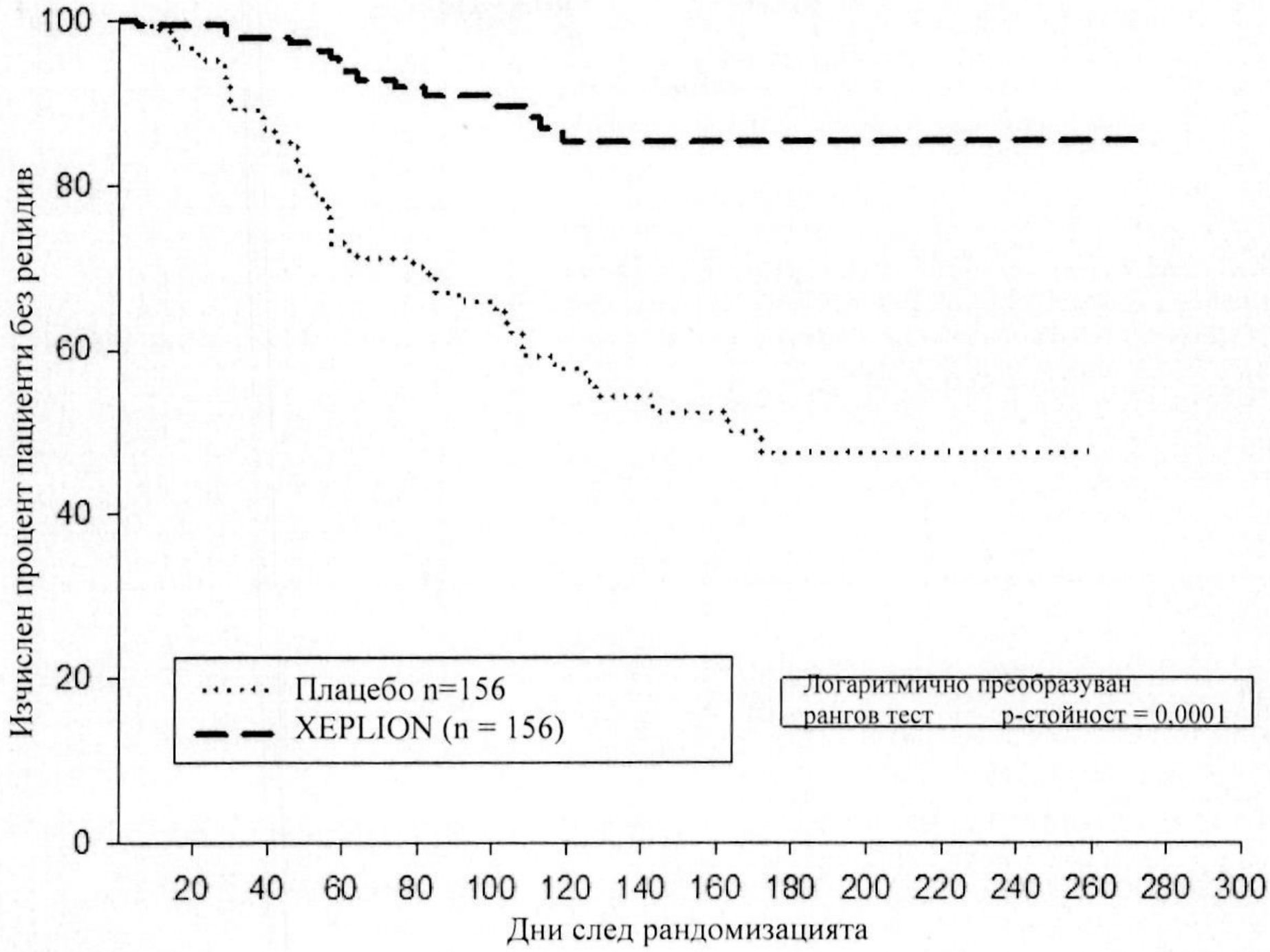
ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

P-стойност (спрямо плацебо)	--	0,034		<0,001	<0,001
R092670-PSY-3003 Средно изходно ниво (SD) Средна промяна (SD) P-стойност (спрямо плацебо)	n = 132 92,4 (12,55) -4,1 (21,01) --	--	n = 93 89,9 (10,78) -7,9 (18,71) 0,193	n = 94 90,1 (11,66) -11,0 (19,06) 0,019	n = 30 92,2 (11,72) -5,5 (19,78) --
R092670-PSY-3004 Средно изходно ниво (SD) Средна промяна (SD) P- стойност (спрямо плацебо)	n = 125 90,7 (12,22) -7,0 (20,07) --	n = 129 90,7 (12,25) -13,6 (21,45) 0,015	n = 128 91,2 (12,02) -13,2 (20,14) 0,017	n = 131 90,8 (11,70) -16,1 (20,36) <0,001	--
R092670-SCH-201 Средно изходно ниво (SD) Средна промяна (SD) P- стойност (спрямо плацебо)	n = 66 87,8 (13,90) 6,2 (18,25) --	--	n = 63 88,0 (12,39) -5,2 (21,52) 0,001	n = 68 85,2 (11,09) -7,8 (19,40) <0,0001	--
* За проучване R092670-PSY-3007 е приложена начална доза от 150 mg на всички участници в терапевтичните групи с палиперидон за инжекционно приложение на ден 1-ви, последвана след това от определената доза. Забележка: Отрицателната промяна в резултата означава подобрение.					

Поддържане на контрола на симптомите и отлагане във времето на рецидив при шизофрения

Ефикасността на инжекционен палиперидон за поддържане на контрола на симптомите и отлагане във времето на рецидив при шизофрения е установена при по-дългосрочно, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с нефиксирана доза, включващо 849 възрастни пациенти, които не са в старческа възраст и отговарят на критериите за шизофрения по DSM-IV. Това проучване включва 33-седмично открито лечение в остра и стабилизираща фаза, рандомизирана, двойно-сляпа, плацебо-контролирана фаза за наблюдение за поява на рецидив и 52-седмично открито продължение. Дозите на инжекционен палиперидон в това проучване включват 25, 50, 75 и 100 mg, прилагани месечно, дозата от 75 mg е позволена само по време на 52-седмично отворено продължение. Първоначално участниците получават нефиксирани дози (25-100 mg) на инжекционен палиперидон по време на 9-седмичния преходен период, последвани от 24-седмичен поддържащ период, за който се изисква участниците да имат скор по PANSS от ≤75. Корекции на дозите се допускат само през първите 12 седмици на поддържащия период. Общо 410 стабилизирани пациенти са рандомизирани или на палиперидон за инжекционно приложение (медиана на продължителност 171 дни [диапазон 1 ден до 407 дни]), или на плацебо (медиана на продължителност 105 дни [диапазон 8 дни до 441 дни]), докато получат рецидив на симптомите на шизофрения в двойно-сляпата фаза с променлива продължителност. Проучването е преустановено по-рано по причини, касаещи ефикасността, тъй като се наблюдава значимо по-дълъг период до рецидив (p <0,0001, фигура 1) при пациентите, лекувани с палиперидон за инжекционно приложение, отколкото при тези с плацебо (коефициент на риск = 4,32; 95% CI: 2,4-7,7).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *



Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за време до рецидив – Междинен анализ (популация за междинен *Intent-to-Treat* анализ)

Педиатрична популация
Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с палиперидон за инжекционно приложение във всички подгрупи на педиатричната популация при шизофрения. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение
Палиперидонов палмитат е естер на палмитиновата киселина – прекурсор на палиперидон. Поради изключително слабата му разтворимост във вода, палиперидонов палмитат се разтваря бавно след интрамускулно инжектиране, преди да бъде хидролизиран до палиперидон и абсорбиран в системното кръвообращение. След еднократна интрамускулна доза плазмените концентрации на палиперидон постепенно се повишават до достигане на максимални стойности при медиана на T_{max} 13 дни. Освобождаването на активното вещество започва още на ден 1-ви и продължава най-малко 4 месеца.

След интрамускулно приложение на единични дози (25-150 mg) в делтоидния мускул средно се наблюдава с 28% по-висока C_{max} в сравнение с инжекция в седалищния мускул. Двете начални интрамускулни инжекции в делтоидния мускул от 150 mg на 1-ия ден и 100 mg на 8-ия ден спомагат за бързо получаване на терапевтични концентрации. Профилът на освобождаване и схемата на прилагане на палиперидон за инжекционно приложение водят до постоянни

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

терапевтични концентрации. Общата експозиция на палиперидон след прилагане на инжекционен палиперидон е пропорционална на дозата в диапазона 25-150 mg и по-малко пропорционална на дозата за C_{max} при дози, надвишаващи 50 mg. Средното съотношение пиково:базово ниво в стационарно състояние за доза палиперидон за инжекционно приложение 100 mg е 1,8 след прилагане в седалищния мускул и 2,2 след прилагане в делтоидния мускул. Медианата на видимия полуживот на палиперидон след прилагане на инжекционен палиперидон в дозовия диапазон 25-150 mg варира от 25 до 49 дни.

Абсолютната бионаличност на палиперидонов палмитат след прилагане на инжекционен палиперидон е 100%.

След прилагането на палиперидонов палмитат (+) и (-) енантиомерите на палиперидон се интерконвертират, достигайки съотношение на AUC (+) към (-) от приблизително 1,6-1,8.

Свързването с плазмени протеини на рацемичен палиперидон е 74%.

Биотрансформация и елиминиране

Една седмица след прилагането на еднократна перорална доза 1 mg ^{14}C-палиперидон с незабавно освобождаване, 59% от дозата се екскретира непроменена с урината, което показва че палиперидон не се метаболизира екстензивно в черния дроб. Приблизително 80% от приложената радиоактивност се открива в урината и 11% във фекалиите. Идентифицирани са четири метаболитни пътя *in vivo*, като нито един не е отговорен за повече от 6,5% от дозата: деалкилиране, хидроксилиране, дехидрогениране и отделяне на бензисоксазол. Въпреки че *in vitro* проучванията предполагат роля на CYP2D6 и CYP3A4 в метаболизма на палиперидон, *in vivo* няма данни, че тези изоензими играят значима роля в метаболизма на палиперидон. Популационните фармакокинетични анализи не показват забележима разлика във видимия клирънс на палиперидон след прилагане на перорален палиперидон между екстензивни и слаби метаболизатори на CYP2D6 субстрати. *In vitro* изпитвания с човешки чернодробни микрозоми показват, че палиперидон не инхибира в значителна степен метаболизма на лекарствата, метаболизирани чрез цитохром P450 изоензимите, включително CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5.

Проучванията *in vitro* показват, че палиперидон е субстрат на P-gp и слаб инхибитор на P-gp при високи концентрации. Липсват данни *in vivo* и клиничната значимост е неизвестна.

Дългодействащ инжекционен палиперидонов палмитат спрямо перорален палиперидон с удължено освобождаване

Инжекционният палиперидон е предназначен да доставя палиперидон за период от един месец, докато пероралният палиперидон с удължено освобождаване се прилага ежедневно. Началният режим за инжектиране на палиперидон (150 mg/100 mg в делтоидния мускул на 1-ия ден/8-ия ден) цели бързо достигане на стационарни концентрации на палиперидон при започване на терапия без добавяне на перорална терапия.

По принцип, началните плазмени нива с инжекционен палиперидон са в рамките на диапазона на експозиция, наблюдаван с 6-12 mg перорален палиперидон с удължено освобождаване. Използването на начална схема с инжекционен палиперидон позволява на пациентите да останат в този прозорец на експозиция от 6-12 mg перорален палиперидон с удължено освобождаване дори в дни на спад преди следващата доза (8-и ден и 36-и ден). Поради разликата в медианите на параметрите на фармакокинетичните профили на двата лекарствени продукта, трябва да се обръща особено внимание при извършването на директно сравнение на техните фармакокинетични свойства.

Чернодробно увреждане

Палиперидон не се метаболизира екстензивно в черния дроб. Въпреки че не са провеждани проучвания на инжекционен палиперидон при пациенти с чернодробно увреждане, както

налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При едно проучване с перорален палиперидон при хора с умерено чернодробно увреждане (клас B по Child-Pugh), плазмените концентрации на свободния палиперидон са подобни на тези при здрави пациенти. Не са провеждани проучвания на палиперидон при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане
Отделянето на единична перорална доза палиперидон 3 mg таблетки с удължено освобождане е проучено при участници с различна степен на бъбречна функция. Елиминирането на палиперидон намалява с намаляването на изчисления креатининов клирънс. Общият клирънс на палиперидон е намален при хора с увредена бъбречна функция средно с 32% при леко (CrCl = 50 до <80 ml/min), 64% при умерено (CrCl = 30 до <50 ml/min) и 71% при тежко (CrCl = 10 до <30 ml/min) бъбречно увреждане, съответно на средно увеличение на експозицията (AUC_{inf}) с 1,5, 2,6 и 4,8 пъти в сравнение със здрави участници. Въз основа на фармакокинетични симулации и ограничен брой наблюдения с инжекционен палиперидон при участници с леко бъбречно увреждане се препоръчва намалена доза (вж. точка 4.2).

Старческа възраст
Популационният фармакокинетичен анализ не показва данни за свързани с възрастта разлики във фармакокинетиката.

Индекс на телесна маса (ИТМ)/телесно тегло
Фармакокинетичните проучвания с палиперидонов палмитат показват малко по-ниски (10-20%) плазмени концентрации на палиперидон при пациенти с наднормено тегло или затлъстяване в сравнение с пациенти с нормално тегло (вж. точка 4.2).

Раса
Фармакокинетичният популационен анализ на данни от проучвания с перорален палиперидон не дава данни за различия, свързани с расата, във фармакокинетиката на палиперидон след прилагане на палиперидон за инжекционно приложение.

Пол
Не се наблюдават клинично значими разлики при мъжете и жените.

Тютюнопушене
Въз основа на проучвания *in vitro* с използване на чернодробни ензими от човек е установено, че палиперидон не е субстрат на CYP1A2, следователно тютюнопушенето не трябва да ефект върху фармакокинетиката на палиперидон. Ефектът на тютюнопушенето върху фармакокинетиката на палиперидон не е проучван с инжекционен палиперидон . Популационният фармакокинетичен анализ въз основа на данни с перорален палиперидон таблетки с удължено освобождаване показва незначително по-малка експозиция на палиперидон при пушачите в сравнение с непушачите. Малко вероятно е тази разлика да е от клинична значимост.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изпитванията за токсичност при многократно интрамускулно приложение на палиперидонов палмитат (лекарствена форма за приложение веднъж месечно) и перорално прилагане на палиперидон при плъхове и кучета показват главно фармакологични ефекти, като седация и пролактин-медиирани ефекти върху млечните жлези и гениталиите. При животни, третирани с палиперидонов палмитат, се наблюдава възпалителна реакция на мястото на интрамускулната инжекция. Понякога се образува абсцес.

В проучвания за репродукция при плъхове с перорален рисперидон, който естествено се превръща в палиперидон при плъхове и хора, се наблюдават нежелани ефекти върху [illegible]

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ * 20

при раждане и върху преживяемостта на потомството. Не се наблюдава ембриотоксичност или малформации след интрамускулно прилагане на палиперидонов палмитат на бременни плъхове до най-високите дози (160 mg/kg/ден), съответстващо на 4,1 пъти нивото на експозиция при хора на максималната препоръчителна доза от 150 mg. Други допаминови антагонисти, приложени на бременни животни, причиняват негативни ефекти върху способността за учене и двигателното развитие при потомството.

Палиперидонов палмитат и палиперидон не са генотоксични. При изпитвания за канцерогенност на перорален рисперидон при плъхове и мишки са наблюдавани увеличен брой аденоми на хипофизната жлеза (при мишки), аденоми на ендокринния панкреаса (при плъхове) и аденоми млечната жлеза (и при двата вида). Канцерогенният потенциал на интрамускулно инжектирания палиперидонов палмитат е оценен при плъхове. При женски плъхове се наблюдава статистически значимо увеличение на аденокарциноми на млечната жлеза при 10, 30 и 60 mg/kg/месец. При мъжките плъхове се наблюдава статистически значимо увеличение на аденоми и карциноми на млечната жлеза при 30 и 60 mg/kg/месец, което е 1,2 и 2,2 пъти ниво на експозиция при максимално препоръчителната при хора доза от 150 mg. Тези тумори могат да се свържат с продължителния допамин D2 антагонизъм и хиперпроклатинемията. Значението на тези туморни находки при гризачи по отношение на риска при хора е неизвестно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощни вещества

Полисорбат 20
Макрогол 4000
Лимонена киселина монохидрат
Динатриев хидрогенфосфат
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

36 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (цикло-олефинов кополимер) със запушалка бутало (хлоробутилова гума), предпазител и капачка (хлоробутилова гума) с 22G 1½-инчова обезопасена игла (38,1 mm × 0,72 mm) и 23G 1-инчова обезопасена игла (25,4 mm × 0,64 mm).

Видове опаковки:
Опаковката съдържа 1 предварително напълнена спринцовка и 2 игли.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Само за еднократно приложение.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Егоропал 25 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена спринцовка: Рег. №: 20220046
Егоропал 50 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена спринцовка: Рег. №: 20220047
Егоропал 75 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена спринцовка: Рег. №: 20220048
Егоропал 100 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена спринцовка: Рег. №: 20220049
Егоропал 150 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена спринцовка: Рег. №: 20220050

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 14.02.2022 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август, 2026 г.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *