

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Arion 50 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj štrcaljki  
Arion 75 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj štrcaljki  
Arion 100 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj štrcaljki  
Arion 150 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj štrcaljki

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### 50 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 78 mg paliperidonpalmitata što odgovara 50 mg paliperidona.

#### 75 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 117 mg paliperidonpalmitata što odgovara 75 mg paliperidona.

#### 100 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 156 mg paliperidonpalmitata što odgovara 100 mg paliperidona.

#### 150 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 234 mg paliperidonpalmitata što odgovara 150 mg paliperidona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Suspenzija je bijele do gotovo bijele boje. Suspenzija je pH neutralna (otprilike 7,0).

Osmolality suspenzije je 220-320 mOsm / Kg.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Arion je indiciran kao terapija održavanja u liječenju shizofrenije kod odraslih bolesnika stabiliziranih paliperidonom ili risperidonom.

U određenih odraslih bolesnika sa shizofrenijom koji su prethodno imali odgovor na liječenje oralnim oblikom paliperidona ili risperidona, Arion se može primijeniti bez prethodne stabilizacije oralnom terapijom ako su psihotični simptomi blagi do umjereni, a potrebno je liječenje dugodjelujućim parenteralnim lijekom.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučuje se započeti liječenje lijekom Arion dozom od 150 mg 1. dana liječenja te dozom od

H A L M E D
15 - 07 - 2024
ODOBRENO

100 mg tjedan dana kasnije (8. dan). Obje injekcije primjenjuju se u deltoidni mišić kako bi se brzo postigle terapijske koncentracije (vidjeti dio 5.2). Treća doza mora se primijeniti mjesec dana nakon druge početne doze. Preporučena mjesečna doza održavanja iznosi 75 mg; nekim bolesnicima mogu koristiti niže ili više doze unutar preporučenog raspona od 25 mg do 150 mg ovisno o podnošljivosti i/ili djelotvornosti u svakog pojedinog bolesnika. Bolesnicima s povećanom tjelesnom težinom ili pretilim bolesnicima mogu biti potrebne doze gornjeg dijela raspona (vidjeti dio 5.2). Nakon druge početne doze, mjesečne doze održavanja mogu se primijeniti ili u deltoidni ili u glutealni mišić.

Doza održavanja može se prilagođavati mjesečno. Kod prilagodbe doze treba uzeti u obzir da je Arion lijek s produljenim oslobađanjem (vidjeti dio 5.2) te puni učinak doza održavanja možda neće biti vidljiv nekoliko mjeseci.

*Prijelaz s oralnog paliperidona s produljenim oslobađanjem ili oralnog risperidona na Arion*

Arion treba uvesti u liječenje kako je opisano iznad, na početku dijela 4.2. Tijekom mjesečne terapije održavanja lijekom Arion, u bolesnika prethodno stabiliziranih na različitim dozama paliperidona u obliku tableta s produljenim oslobađanjem, injekcijom se mogu postići slične izloženosti paliperidonu u stanju dinamičke ravnoteže. Doze održavanja lijeka Arion moraju postići sličnu izloženost u stanju dinamičke ravnoteže što je prikazano prema sljedećem:

<b>Doze paliperidona u obliku tableta s produljenim oslobađanjem i lijeka Arion potrebne kako bi se postigla slična izloženost paliperidonu u stanju dinamičke ravnoteže tijekom terapije održavanja u liječenju</b>	
<b>Prethodna doza tablete paliperidona s produljenim oslobađanjem</b>	<b>Injekcija lijeka Arion</b>
3 mg dnevno	25-50 mg mjesečno
6 mg dnevno	75 mg mjesečno
9 mg dnevno	100 mg mjesečno
12 mg dnevno	150 mg mjesečno

Kad se Arion uvede u liječenje, može se prekinuti prethodno liječenje oralnim paliperidonom ili risperidonom. Neki bolesnici mogu imati korist od postepenog prekida liječenja. Neki bolesnici, koji prelaze s viših peroralnih doza paliperidona (npr., 9-12 mg dnevno) na glutealne injekcije lijeka Arion, mogu imati nižu izloženost u plazmi tijekom prvih 6 mjeseci nakon promjene lijeka. Stoga se, alternativno, u obzir može uzeti primjena deltoidnih injekcija tijekom prvih 6 mjeseci.

*Prijelaz s risperidona u obliku injekcija s produljenim djelovanjem na Arion*

Bolesniku koji prelazi s risperidona u obliku injekcija s produljenim djelovanjem, Arion treba uvesti umjesto sljedeće predviđene injekcije. Nakon toga Arion treba nastaviti primjenjivati u mjesečnim intervalima. Nije potreban jednodnevni početni režim doziranja intramuskularnim injekcijama (1. i 8. dana) kako je opisano ispred u dijelu 4.2.

Bolesnici prethodno stabilizirani na različitim dozama dugodjelujućih injekcija risperidona mogu postići sličnu izloženost paliperidonu u stanju dinamičke ravnoteže tijekom terapije održavanja mjesečnim dozama lijeka Arion na sljedeći način:

<b>Doze risperidona u obliku injekcija s produljenim djelovanjem i lijeka Arion potrebnih kako bi se postigla slična izloženost paliperidonu u stanju dinamičke ravnoteže</b>	
<b>Prethodna doza risperidona u obliku injekcija s produljenim djelovanjem</b>	<b>Injekcija lijeka Arion</b>
25 mg svaka 2 tjedna	50 mg mjesečno

37,5 mg svaka 2 tjedna	75 mg mjesečno
50 mg svaka 2 tjedna	100 mg mjesečno

Liječenje antipsihotičkim lijekovima trebalo bi prekidati u skladu s odgovarajućim informacijama navedenim u sažetku opisa svojstava odgovarajućeg lijeka. Ako se prekida liječenje lijekom Arion, mora se uzeti u obzir da je to lijek s produljenim oslobađanjem. Potrebno je periodički procjenjivati potrebu za nastavkom primjene lijeka protiv postojećih ekstrapiramidnih simptoma (EPS).

### Propuštene doze

#### *Sprječavanje propuštanja doza*

Preporučuje se primijeniti drugu početnu dozu lijeka Arion tjedan dana nakon prve doze. Kako bi se spriječilo propuštanje doze, bolesniku se druga doza može dati 4 dana prije ili 4 dana nakon roka od jednog tjedna (8. dana). Slično tome, preporučuje se da se treća i sljedeće injekcije nakon uvodnog režima doziranja primjenjuju mjesečno. Kako bi se spriječilo propuštanje mjesečne doze, bolesniku se injekcija može dati do 7 dana prije ili nakon roka od mjesec dana.

Ako se propusti rok za drugu injekciju lijeka Arion (8. dan  $\pm$  4 dana), preporuke za ponovno započinjanje doziranja ovise o vremenskom razdoblju koje je prošlo od prve injekcije.

#### *Propuštanje druge početne doze (< 4 tjedna nakon prve injekcije)*

Ako je nakon prve injekcije prošlo manje od 4 tjedna, tada bolesniku drugu injekciju od 100 mg u deltoidni mišić treba primijeniti što je prije moguće. Treću injekciju lijeka Arion od 75 mg u deltoidni ili glutealni mišić treba primijeniti 5 tjedana nakon prve injekcije (bez obzira na vrijeme primjene druge injekcije). Nakon toga treba slijediti uobičajeni mjesečni ciklus injekcija bilo u deltoidni bilo u glutealni mišić, u dozi od 25 mg do 150 mg, ovisno o podnošljivosti i/ili djelotvornosti u pojedinog bolesnika.

#### *Propuštanje druge početne doze (4-7 tjedana nakon prve injekcije)*

Ako je nakon prve injekcije lijeka Arion prošlo 4 do 7 tjedana, doziranje treba nastaviti s dvije injekcije po 100 mg na sljedeći način:

1. injekcija u deltoidni mišić što je prije moguće
2. druga injekcija u deltoidni mišić tjedan dana kasnije
3. nastavak uobičajenog mjesečnog ciklusa injekcija u deltoidni ili u glutealni mišić u dozi od 25 mg do 150 mg, ovisno o podnošljivosti i/ili djelotvornosti u pojedinog bolesnika.

#### *Propuštanje druge početne doze (> 7 tjedana nakon prve injekcije)*

Ako je nakon prve injekcije lijeka Arion prošlo više od 7 tjedana, doziranje treba započeti kako je ispred opisano za prvo početno uvođenje lijeka Arion.

#### *Propuštanje mjesečne doze održavanja (1 mjesec do 6 tjedana)*

Nakon početnih doza, preporučuje se mjesečni ciklus injekcija lijeka Arion. Ako je od posljednje injekcije prošlo manje od 6 tjedana, tada što je prije moguće treba primijeniti dozu na kojoj je bolesnik prethodno stabiliziran, a zatim nastaviti s injekcijama u mjesečnim intervalima.

#### *Propuštanje mjesečne doze održavanja (> 6 tjedana do 6 mjeseci)*

Ako je od posljednje injekcije lijeka Arion prošlo više od 6 tjedana, preporučuje se sljedeće:

##### *Za bolesnike stabilizirane na dozama od 25 do 100 mg*

1. injekcija u deltoidni mišić što je prije moguće u istoj dozi na kojoj je bolesnik bio prethodno stabiliziran

2. druga injekcija u deltoidni mišić (ista doza) tjedan dana kasnije (8. dan)
3. nastavak uobičajenog mjesečnog ciklusa injekcija bilo u deltoidni bilo u glutealni mišić, u dozi od 25 mg do 150 mg, ovisno o podnošljivosti i/ili djelotvornosti u pojedinog bolesnika.

#### *Za bolesnike stabilizirane na dozi od 150 mg*

1. injekcija u deltoidni mišić što je prije moguće, u dozi od 100 mg
2. druga injekcija u deltoidni mišić tjedan dana kasnije (8. dan), u dozi od 100 mg
3. nastavak uobičajenog mjesečnog ciklusa injekcija u deltoidni ili u glutealni mišić, u dozi od 25 mg do 150 mg, ovisno o podnošljivosti i/ili djelotvornosti u pojedinog bolesnika.

#### *Propuštanje mjesečne doze održavanja (> 6 mjeseci)*

Ako je od posljednje injekcije lijeka Arion prošlo više od 6 mjeseci, doziranje treba započeti kako je ispred opisano za prvo početno uvođenje lijeka Arion.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Djelotvornost i sigurnost primjene u osoba starijih od 65 godina nisu ustanovljene.

Općenito, preporučene doze lijeka Arion za starije bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom iste su kao i za mlađe odrasle bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom. Međutim, budući da stariji bolesnici mogu imati oslabljenu bubrežnu funkciju, može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti odjeljak *Oštećenje bubrega* ispod za preporuke o doziranju u bolesnika s oštećenjem bubrega).

##### *Oštećenje bubrega*

Arion nije sustavno ispitivan u bolesnika s bubrežnim oštećenjem (vidjeti dio 5.2). U bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina  $\geq 50$  do  $< 80$  ml/min) preporučuje se započeti liječenje lijekom Arion dozom od 100 mg prvog dana te dozom od 75 mg tjedan dana kasnije. Obje doze primjenjuju se u deltoidni mišić. Preporučena mjesečna doza održavanja je 50 mg, s rasponom od 25 mg do 100 mg, ovisno o podnošljivosti i/ili djelotvornosti u pojedinog bolesnika.

Arion se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim bubrežnim oštećenjem (klirenskreatinina  $< 50$  ml/min) (vidjeti dio 4.4).

##### *Oštećenje jetre*

Na temelju iskustva s oralnim oblikom paliperidona, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Budući da paliperidon nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, u takvih se bolesnika preporučuje oprez (vidjeti dio 5.2).

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Arion u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Arion je namijenjen samo za intramuskularnu primjenu. Ne smije se primijeniti niti jednim drugim putem. Lijek treba injicirati polako, duboko u deltoidni ili glutealni mišić. Svaku injekciju treba primijeniti zdravstveni radnik. Potrebno je primijeniti samo jednu injekciju. Doza se ne smije davati podijeljena na više injekcija.

Doze koje se daju 1. i 8. dana moraju se primijeniti u deltoidni mišić kako bi se brzo postigle terapijske koncentracije lijeka (vidjeti dio 5.2). Nakon druge početne doze, mjesečne doze održavanja mogu se primijeniti ili u deltoidni ili u glutealni mišić. U slučaju boli ili teškog podnošenja nelagode



na mjestu uboda, treba razmotriti promjenu mjesta primjene iz glutealnog u deltoidni mišić (i obrnuto) (vidjeti dio 4.8). Također se preporučuje primjenjivati lijek naizmjenice u lijevu i desnu stranu (vidjeti u nastavku).

Na tržištu nije dostupan lijek Arion u jačini od 25 mg.

Upute za primjenu i rukovanje lijekom Arion navedene su u Uputi o lijeku (informacije namijenjene samo zdravstvenim radnicima).

#### *Primjena u deltoidni mišić*

Preporučena veličina igle za primjenu početnih i daljnjih doza lijeka Arion u deltoidni mišić određena je tjelesnom težinom bolesnika. Za bolesnike tjelesne težine  $\geq 90$  kg preporučuje se igla dimenzija 38,1 mm x 0,72 mm (1½ inča, veličina 22 gauge (G)). Za bolesnike tjelesne težine  $< 90$  kg, preporučuje se igla dimenzija 25,4 mm x 0,64 mm (1 inč, veličina 23 G). Pri primjeni u deltoidni mišić, injekcije treba primjenjivati naizmjenice u lijevi i desni deltoidni mišić.

#### *Primjena u glutealni mišić*

Za primjenu doza održavanja lijeka Arion u glutealni mišić preporučuje se igla dimenzija 38,1 mm x 0,72 mm (1½ inča, veličina 22 G). Injekciju treba primijeniti u gornji vanjski kvadrant glutealnog područja. Pri primjeni u glutealni mišić, injekcije treba primjenjivati naizmjenice u lijevi i desni glutealni mišić.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar, na risperidon ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Primjena u bolesnika u stanju akutne agitacije ili teškog psihotičnog stanja

Arion se ne smije koristiti u liječenju stanja akutne agitacije ili teških psihotičnih stanja kad je potrebna trenutna kontrola simptoma.

#### QT interval

Potreban je oprez kod propisivanja paliperidona bolesnicima s poznatom bolešću srca i krvnih žila ili obiteljskom anamnezom produljenja QT intervala, kao i kod istodobne primjene lijekova koji produljuju QT interval.

#### Maligni neuroleptički sindrom

Kod primjene paliperidona može se javiti maligni neuroleptički sindrom (MNS), obilježen hipertermijom, rigiditetom mišića, nestabilnošću autonomnog živčanog sustava, promjenama svijesti i povišenim razinama kreatin fosfokinaze u serumu. Dodatni klinički znakovi mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Ako se u bolesnika pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na MNS, potrebno je prekinuti primjenu paliperidona.

#### Tardivna diskinezija/ekstrapiramidni simptomi

Lijekovi koji imaju svojstva antagonista dopaminskih receptora povezani su s indukcijom tardivne diskinezije, koju obilježavaju ritmički nevoljni pokreti, pretežno jezika i/ili lica. Ako se pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti prekid primjene svih antipsihotika, uključujući i paliperidon.

<b>H A L M E D</b>
15 - 07 - 2024
<b>ODOBRENO</b>

U bolesnika koji istodobno uzimaju psihostimulans (npr. metilfenidat) i paliperidon potreban je oprez, jer se prilikom prilagodbe doziranja jednog ili oba lijeka mogu pojaviti ekstrapiramidni simptomi. Preporučeno je postupno ukidanje liječenja psihostimulansima (vidjeti dio 4.5).

#### Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza bile su prijavljene uz Arion. Tijekom postmarketinškog praćenja, agranulocitoza je bila prijavljena vrlo rijetko (<1/10 000 bolesnika). Bolesnike s klinički značajnim sniženjem broja leukocita u povijesti bolesti ili leukopenijom/neutropenijom koja je izazvana lijekovima, treba pratiti tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja, a na prvi znak klinički značajnog pada leukocita, bez prisustva drugih uzročnih faktora, u obzir treba uzeti prestanak uzimanja lijeka Arion. Bolesnike s klinički značajnom neutropenijom treba pažljivo pratiti zbog moguće vrućice ili drugih simptoma ili znakova infekcije, te ih hitno liječiti u slučaju pojave takvih simptoma ili znakova. Bolesnici s teškom neutropenijom (apsolutni broj neutrofila <  $1 \times 10^9/l$ ) trebaju prestati uzimati Arion, te im je potrebno pratiti leukocite do oporavka.

#### Reakcije preosjetljivosti

Anafilaktičke reakcije u bolesnika koji su prethodno podnosili oralni risperidon ili oralni paliperidon rijetko su prijavljivane tijekom postmarketinškog iskustva (vidjeti dijelove 4.1 i 4.8).

Ako se pojave reakcije preosjetljivosti, primjenu lijeka Arion treba prekinuti; započeti opće suportivne mjere kako je klinički prikladno i pratiti bolesnika dok se znakovi i simptomi ne povuku (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

#### Hiperglikemija i dijabetes melitus

Hiperglikemija, dijabetes melitus i egzacerbacija već postojećeg dijabetesa uključujući dijabetičku komu i ketoacidozu, prijavljeni su tijekom liječenja paliperidonom. Savjetuje se odgovarajuće kliničkopraćenje, sukladno uobičajenim smjernicama primjene antipsihotika. Bolesnike koji se liječe lijekom Arion, treba pratiti zbog simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s dijabetes melitusom treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja kontrole glukoze.

#### Povećanje tjelesne težine

Značajno povećanje težine prijavljeno je pri uzimanju lijeka Arion. Težinu je potrebno redovito kontrolirati.

#### Primjena u bolesnika s tumorima ovisnim o prolaktinu

Ispitivanja kulture tkiva ukazuju da prolaktin u ljudi može stimulirati rast stanica tumora dojke. Iako u dosadašnjim kliničkim i epidemiološkim studijama nije ustanovljena jasna poveznica s primjenom antipsihotika, preporučuje se oprez u bolesnika s relevantnom poviješću bolesti. Paliperidon treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s postojećim tumorom koji može biti ovisan o prolaktinu.

#### Ortostatska hipotenzija

Usljed toga što djeluje kao alfa-blokator, paliperidon može u nekih bolesnika uzrokovati ortostatsku hipotenziju. Na temelju skupnih podataka iz tri placebom kontrolirana ispitivanja s fiksnom dozom tableta paliperidona s produljenim oslobađanjem (3, 6, 9 i 12 mg), u trajanju od 6 tjedana, ortostatska

H A L M E D
15 - 07 - 2024
ODOBRENO

hipotenzija bila je zabilježena u 2,5% bolesnika liječenih oralnim paliperidonom, u usporedbi s 0,8% ispitanika koji su primali placebo. Arion treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s poznatom bolešću srca i krvnih žila (npr. srčano zatajenje, infarkt miokarda ili ishemija, smetnje provođenja), cerebrovaskularnom bolešću ili stanjima koja su predispozicija za hipotenziju (npr. dehidracija i hipovolemija).

### Napadaji

Arion treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s napadajima u povijesti bolesti ili drugim stanjima koja mogu sniziti konvulzivni prag.

### Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega koncentracije paliperidona u plazmi su povišene te se stoga preporučuje prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega. Ne preporučuje se primjena lijeka Arion u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

### Oštećenje jetre

Nema podataka za bolesnike s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C). Preporučuje se oprez ako se paliperidon primjenjuje u takvih bolesnika.

### Stariji bolesnici s demencijom

Arion nije ispitivan u starijih bolesnika s demencijom. Arion treba primjenjivati uz oprez ubolesnika s demencijom koji imaju faktore rizika za moždani udar.

Smatra se da iskustvo iz ispitivanja risperidona prikazano u daljnjem tekstu vrijedi i za paliperidon.

### *Ukupni mortalitet*

Metaanaliza 17 kontroliranih kliničkih ispitivanja pokazala je da stariji bolesnici s demencijom koji se liječe drugim atipičnim antipsihoticima, uključujući risperidon, aripiprazol, olanzapin i kvetiapin imaju povećan rizik od smrti u odnosu na placebo. Incidencija mortaliteta iznosila je 4% u bolesnika liječenih risperidonom, u usporedbi s 3,1% u bolesnika koji su primali placebo.

### *Cerebrovaskularne nuspojave*

U randomiziranim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u populaciji s demencijom, zabilježen je oko 3 puta veći rizik za cerebrovaskularne nuspojave uz primjenu nekih atipičnih antipsihotika, uključujući risperidon, aripiprazol i olanzapin. Nije poznat mehanizam tog povećanog rizika.

### Parkinsonova bolest i demencija s Lewyjevim tjelešcima

Liječnici trebaju procijeniti koliko korisni učinci nadilaze rizike pri propisivanju lijeka Arion bolesnicima s Parkinsonovom bolešću ili demencijom s Lewyjevim tjelešcima jer obje skupine mogu imati povećan rizik razvoja malignog neuroleptičkog sindroma kao i povećanu osjetljivost na antipsihotike. Uz ekstrapiramidne simptome, ta povećana osjetljivost može uključivati konfuziju, tupost i posturalnu nestabilnost s čestim padovima.

### Prijapizam

Zabilježeno je da antipsihotički lijekovi (uključujući risperidon) s blokirajućim djelovanjem na alfa-adrenergičke receptore mogu izazvati prijavizam. Tijekom postmarketinškog praćenja, prijavizam je također zabilježen pri peroralnoj primjeni paliperidona, koji je aktivni metabolit risperidona. Bolesnike treba uputiti da potraže hitnu liječničku pomoć u slučaju da prijavizam ne prođe za 4 sata.

### Regulacija tjelesne temperature

Antipsihoticima se pripisuje poremećaj sposobnosti organizma da snizi osnovnu tjelesnu temperaturu. Preporučuje se odgovarajuća skrb kad se Arion propisuje bolesnicima izloženima uvjetima koji pridonose povišenju osnovne tjelesne temperature, npr., intenzivnom vježbanju, ekstremnim vrućinama, istodobnom uzimanju lijekova s antikolinergičkim djelovanjem ili uvjetima dehidracije.

### Venska tromboembolija

Tijekom liječenja antipsihoticima zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Budući da bolesnici koji se liječe antipsihoticima često imaju stečene faktore rizika za razvoj venske tromboembolije, prije i tijekom liječenja lijekom Arion potrebno je utvrditi sve moguće faktore rizika za vensku tromboemboliju i poduzeti preventivne mjere.

### Antiemetski učinak

U nekliničkim ispitivanjima paliperidona opažen je antiemetski učinak. Ako se javi u ljudi, taj učinak može prikriti znakove i simptome predoziranja nekim lijekovima ili stanja poput opstrukcije crijeva, Reyeovog sindroma i tumora mozga.

### Primjena

Treba paziti da se izbjegne nehotično injiciranje lijeka Arion u krvnu žilu.

### Intraoperacijski sindrom meke šarenice

Intraoperacijski sindrom meke šarenice (engl. *Intraoperative floppy iris syndrome*; IFIS), primijećen jetijekom operacije katarakte u bolesnika liječenih lijekovima koji imaju učinak alfa 1a adrenergičkih antagonista, poput lijeka Arion (vidjeti dio 4.8).

IFIS može povećati rizik za nastanak komplikacija oka tijekom i nakon operacije. Prije operativnog zahvata, oftalmolog kirurg mora biti upoznat sa statusom trenutnog ili prethodnog uzimanja lijekova koji imaju učinak alfa 1a adrenergičkih antagonista. Potencijalna korist od prekida liječenja alfa 1 blokatorima prije operacije katarakte nije utvrđena, te mora biti procijenjena u odnosu na rizik vezan uz prekid antipsihotičkog liječenja.

### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Preporučuje se oprez kad se Arion propisuje zajedno s lijekovima koji produljuju QT interval, npr. antiaritmici IA skupine (npr. kinidin, dizopiramid), antiaritmici III skupine (npr. amiodaron, sotalol), nekim antihistaminicima, nekim drugim antipsihoticima i nekim antimalaricima (npr. meflokin). Ovaj popis je okviran i nije cjelovit.



### Mogućnost djelovanja lijeka Arion na druge lijekove

Ne očekuje se da bi paliperidon izazivao klinički značajne farmakokinetičke interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem izoenzima citokroma P450.

S obzirom da paliperidon primarno utječe na središnji živčani sustav (SŽS) (vidjeti dio 4.8), Arion treba primjenjivati uz oprez u kombinaciji s drugim lijekovima s centralnim djelovanjem, npr. anksioliticima, većinom antipsihotika, hipnoticima, opijatima i sl., ili s alkoholom.

Paliperidon može antagonizirati učinak levodope i drugih dopaminskih agonista. Ako je takva kombinacija neophodna, naročito u krajnjem stadiju Parkinsonove bolesti, trebalo bi propisati najnižu djelotvornu dozu svakog od lijekova.

Zbog potencijala lijeka Arion da izazove ortostatsku hipotenziju (vidjeti dio 4.4), može se uočiti aditivni učinak kad se taj lijek primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji imaju takav potencijal, npr. drugim antipsihoticima ili tricikličkim antidepresivima.

Preporučuje se oprez ako se paliperidon primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji snižuju konvulzivni prag (tj. fenotiazinima ili butirofenonima, tricikličkim antidepresivima ili selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, tramadolom, meflokinom itd.).

Istodobna primjena oralnih paliperidon tableta s produljenim oslobađanjem u stanju dinamičke ravnoteže (12 mg jednom dnevno) s divalproeksatrij tabletama s produljenim oslobađanjem (500 mg do 2000 mg jednom dnevno) nije utjecala na farmakokinetiku valproata u stanju dinamičke ravnoteže.

Nisu provedena ispitivanja interakcija između lijeka Arion i litija; međutim, nije vjerojatna pojava farmakokinetičke interakcije.

### Mogućnost djelovanja drugih lijekova na Arion

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da CYP2D6 i CYP3A4 mogu biti minimalno uključeni u metabolizam paliperidona, ali nema dokaza niti *in vitro* niti *in vivo* da ti izoenzimi imaju značajnu ulogu u metabolizmu paliperidona. Istodobna primjena oralnog oblika paliperidona s paroksetinom, snažnim inhibitorom CYP2D6, nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku paliperidona.

Istodobna primjena oralnih paliperidon tableta s produljenim oslobađanjem jednom dnevno i karbamazepina u dozi od 200 mg dvaput na dan uzrokovala je sniženje prosječnog  $C_{max}$  i AUC paliperidona u stanju dinamičke ravnoteže za oko 37%. To sniženje je u znatnoj mjeri uzrokovano 35%-tnim porastom bubrežnog klirensa paliperidona, koji je vjerojatno rezultat indukcije bubrežnog P-glikoproteina karbamazepinom. Neznatno smanjenje količine djelatne tvari koja se u nepromijenjenom obliku izluči u urin ukazuje da na mali učinak na metabolizam putem CYP ili na bioraspoloživost paliperidona dok se primjenjuje zajedno s karbamazepinom. Kod primjene viših doza karbamazepina može doći do većih sniženja plazmatske koncentracije paliperidona. Kad se uvodi karbamazepin, dozu lijeka Arion trebalo bi ponovno procijeniti i po potrebi povisiti. Obrnuto, kad sekarbamazepin ukida, dozu lijeka Arion trebalo bi ponovno procijeniti i po potrebi sniziti. Istodobna primjena jedne doze oralnih paliperidon tableta s produljenim oslobađanjem od 12 mg s divalproeksatrij tabletama s produljenim oslobađanjem (dvije tablete od 500 mg jednom na dan) dovela je do povećanja  $C_{max}$  i AUC paliperidona za oko 50%, što je vjerojatno rezultat povećane oralne apsorpcije. Budući da nije opažen učinak na sustavni klirens, ne očekuju se klinički značajne interakcije između divalproeksatrij tableta s produljenim oslobađanjem i Arion intramuskularne injekcije. Ova interakcija nije ispitivana s lijekom Arion.

### Istodobna primjena lijeka Arion s risperidonom ili oralnim paliperidonom

Budući da je paliperidon glavni aktivni metabolit risperidona, potreban je oprez kada se lijek Arion primjenjuje istodobno s risperidonom ili s oralnim paliperidonom kroz duže vremensko razdoblje. Sigurnosni podaci koji uključuju istodobnu primjenu lijeka Arion s drugim antipsihoticima su ograničeni.

### Istodobna primjena lijeka Arion sa psihostimulansima

Istodobna primjena psihostimulansa (npr. metilfenidata) i paliperidona može dovesti do ekstrapiramidnih simptoma prilikom promjene u terapiji jednim ili drugim lijekom (vidjeti dio 4.4).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o primjeni paliperidona u trudnoći. U istraživanjima na životinjama paliperidonpalmitat injiciran intramuskularno i paliperidon primijenjen peroralno nisu bili teratogeni, ali su opaženi drugi oblici reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). U novorođenčadi koja su tijekom trećeg tromjesečja trudnoće izložena paliperidonu, nakon rođenja postoji rizik pojave nuspojava koje uključuju ekstrapiramidne i/ili simptome ustezanja, koje mogu varirati u težini i trajanju. Prijavljene su agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distress i poremećaj hranjenja.

Prema tome, novorođenčad je potrebno pažljivo nadzirati. Arion se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako to nije neophodno.

### Dojenje

Ako dojlja prima terapijske doze, paliperidon se izlučuje u majčino mlijeko u tolikoj mjeri da su vjerojatni učinci na dojenče. Arion se ne treba primjenjivati tijekom dojenja.

### Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nisu opaženi relevantni učinci.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Paliperidon može imati mali ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog mogućih učinaka na živčani sustav i vid, poput sedacije, somnolencije, sinkope i zamagljenog vida (vidjeti dio 4.8). Stoga bolesnicima treba savjetovati da ne voze i ne upravljaju strojevima dok se ne ustanovi njihova osobna osjetljivost na Arion.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima bile su insomnija, glavobolja, anksioznost, infekcija gornjih dišnih puteva, reakcija na mjestu injekcije, parkinsonizam, povećana težina, akatizija, agitacija, sedacija/somnolencija, mučnina, konstipacija, omaglica, mišićno-koštana bol, tahikardija, tremor, bol u abdomenu, povraćanje, proljev, umor i distonija. Od navedenih nuspojava, pokazalo se da su akatizija i sedacija/somnolencija ovisne o dozi.

### Tablični prikaz nuspojava

U daljnjem tekstu navedene su sve nuspojave zabilježene s paliperidonom, prema kategoriji učestalosti koje su procijenjene u kliničkim ispitivanjima s paliperidonpalmitatom. Za učestalost pojavljivanja korištena je sljedeća klasifikacija: *vrlo često* ( $\geq 1/10$ ); *često* ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); *manje često* ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); *rijetko* ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); *vrlo rijetko* ( $< 1/10\ 000$ ); i *nepoznato* (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave na lijek				
	Učestalost				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato <sup>a</sup>
Infekcije i infestacije		infekcije gornjih dišnih puteva, infekcija urinarnog trakta, influenza	pneumonija, bronhitis, infekcija dišnih puteva, sinusitis, cistitis, infekcija uha, tonzilitis, onihomikoza, celulitis	infekcija oka, akarodermatitis, supkutani apsces	
Poremećaji krvi i limfnog sustava			smanjen broj leukocita, trombocitopenija, anemija	neutropenija, povišen broj eozinofila	agranulocitoz a
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost		anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija <sup>b</sup>		neprijmjerena sekrecija antidiuretskog hormona, prisutnost glukoze u urinu	

<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		hiperglikemija, povećana težina, smanjena težina, smanjen tek	dijabetes melitus <sup>d</sup> , hiperinzulinemija, pojačan tek, anoreksija, povišena razina triglicerida u krvi, povišena razina kolesterola u krvi	dijabetička ketoacidoza, hipoglikemija, polidipsija	intoksikacija vodom
<b>Psijatrijski poremećaji</b>	insomnija <sup>e</sup>	agitacija, depresija, anksioznost	poremećaj spavanja, manija, smanjen libido, nervoza, noćne more	katatonija, stanje konfuzije, somnambulizam, afektivna tupost, anorgazmija	poremećaj hranjenja povezan sa spavanjem
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		parkinsonizam <sup>c</sup> , akatizija <sup>c</sup> , sedacija/somnolencija, distonija <sup>c</sup> , omaglica, diskinezija <sup>c</sup> , tremor, glavobolja	tardivna diskinezija, sinkopa, psihomotorna hiperaktivnost, posturalna omaglica, poremećaj pozornosti, disartrija, disgeuzija, hipoestezija, parestezija	maligni neuroleptički sindrom, cerebralna ishemija, neodgovaranje na podražaje, gubitak svijesti, smanjena razina svijesti, konvulzije <sup>e</sup> , poremećaj ravnoteže, nenormalna koordinacija	dijabetička koma, titubacija glave
<b>Poremećaji oka</b>			zamagljen vid, konjunktivitis, suho oko	glaukom, poremećaj kretanja očiju, okretanje očiju, fotofobija, pojačana lakrimacija, hiperemija oka	sindrom meke šarenice (intraoperacijski)
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>			vertoglavica, tinitus, bol u uhu		
<b>Srčani poremećaji</b>		tahikardija	atrioventrikularni blok, poremećaj provođenja, produljeni QT interval na elektrokardiogramu, sindrom posturalne ortostatske tahikardije, bradikardija, abnormalnosti u elektrokardiogramu, palpitacije	atrijska fibrilacija, sinusna aritmija	
<b>Krvožilni poremećaji</b>		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska hipotenzija	venska tromboza, navale crvenila	plućna embolija ishemija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>		kašalj, nazalna kongestija	dispneja, kongestija dišnih puteva, piskanje, faringolaringealna bol, epistaksa	sindrom apneje pri spavanju, pulmonalna kongestija, krepitacije	hiperventilacija, pneumonija, aspiracija, disfonija
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		bol u abdomenu, povraćanje, mučnina, konstipacija, proljev, dispepsija, zubobolja	nelagoda u abdomenu, gastroenteritis, disfagija, suha usta, flatulencija	pankreatitis, otečen jezik, inkontinencija stolice, fekaloma, heilitis	opstrukcija crijeva, ileus
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>		povišene transaminaze	povišena gama-glutamilttransferaza, povišeni jetreni enzimi		žutica

<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			urtikarija, pruritus, osip, alopecija, ekcem, suha koža, eritem, akne	osip uzrokovan lijekom, hiperkeratoza, perut	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, angioedem, promjena boje kože, seboreični dermatitis
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		mišićno-koštana bol, bol u leđima, artralgija	povišena kreatin fosfokinaza u krvi, mišićni spazmi, ukočenost zglobova, mišićna slabost, bol u vratu	rabdomioliza, oticanje zglobova	nenormalno držanje
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>			urinarna inkontinencija, polakizurija, dizurija	urinarna retencija	
<b>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</b>					neonatalni sindrom ustezanja lijeka (vidjeti dio 4.6)
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>		amenoreja, galaktoreja	erektilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije, poremećaj menstruacije <sup>e</sup> , ginekomastija, spolna disfunkcija, bol u dojkama	nelagoda u dojkama, nabreklost dojki, povećanje dojki, vaginalni iscjedak	prijapizam
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		pireksija, astenija, umor, reakcija na mjestu injekcije	edem lica, edemi <sup>c</sup> , povišena tjelesna temperatura, nenormalan hod, bol u prsištu, nelagoda u prsištu, malaksalost, induracija	hipotermija, zimica, žeđ, sindrom ustezanja lijeka, apsces na mjestu injekcije, celulitis na mjestu injekcije, cista na mjestu injekcije, hematoma na mjestu injekcije	snižena tjelesna temperatura, nekroza na mjestu injekcije, ulkus na mjestu injekcije
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>			pad		

<sup>a</sup> Učestalost ovih nuspojava je određena kao „nepoznato” jer nisu bile zabilježene u kliničkim ispitivanjima s paliperidonpalmitatom.

One su proizašle ili iz spontanih prijava nakon stavljanja lijeka u promet čija se učestalost ne može odrediti ili su proizašle iz podataka kliničkih ispitivanja s risperidonom (bilo kojom formulacijom) ili oralnim paliperidonom i/ili iz prijava nakon stavljanjalijeka u promet.

<sup>b</sup> Vidjeti „Hiperprolaktinemija” niže.

<sup>c</sup> Vidjeti „Ekstrapiramidni simptomi” niže.

<sup>d</sup> U placebo-kontroliranim ispitivanjima, dijabetes melitus je bio prijavljen u 0,32% ispitanika liječenih lijekom Arion u usporedbisa stopom od 0,39% u placebo skupini. Ukupna incidencija iz svih kliničkih ispitivanja bila je 0,65% kod svih ispitanika liječenih paliperidonpalmitatom.

<sup>e</sup> **Insomnija uključuje:** inicijalnu insomniju, insomniju održavanja sna; **Konvulzije uključuju:** grand mal konvulzije; **Edem uključuje:** generalizirani edem, periferni edem, tjestasti edem. **Menstrualni poremećaj uključuje:** zakašnjelu menstruaciju, neredovite menstruacije, oligomenoreju.

## Nuspojave zabilježene s formulacijama risperidona

Paliperidon je aktivni metabolit risperidona, stoga je profil nuspojava ovih tvari (uključujući oralne formulacije i one koje se primjenjuju injekcijom) međusobno povezan.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Anafilaktičke reakcije*

Rijetko su prijavljeni slučajevi anafilaktičkih reakcija nakon primjene injekcije Ariona tijekom postmarketinškog iskustva u bolesnika koji su prethodno podnosili oralni risperidon ili oralni paliperidon (vidjeti dio 4.4).

#### *Reakcije na mjestu primjene*

Najčešće zabilježena nuspojava povezana s mjestom primjene injekcije bila je bol. Većinom su te reakcije bile blage do umjerene. U svim ispitivanjima faze 2 i faze 3 s lijekom Arion učestalost i intenzitet boli na mjestu primjene, koje su ispitanici ocjenjivali vizualnom analognom skalom, s vremenom su se smanjivali. Ispitanici su primjenu lijeka u deltoidni mišić ocijenili nešto bolnijima od odgovarajuće primjene injekcija u glutealni mišić. Druge reakcije na mjestu primjene bile su većinom blage, a obuhvaćale su induraciju (često), pruritus (manje često) i čvoriće (rijetko).

#### *Ekstrapiramidni simptomi (EPS)*

EPS je uključio objedinjenu analizu sljedećih izraza: Parkinsonizam (koji uključuje hipersekreciju slina, mišićno-koštanu ukočenost, parkinsonizam, slinjenje, rigidnost s fenomenom zupčanika, bradikineziju, hipokineziju, izraz lica u obliku maske, mišićnu napetost, akineziju, nuhalni rigiditet, rigiditet mišića, hod tipičan za parkinsonizam, abnormalan glabelarni refleks, te parkinsonski tremor umirovanju), akatizija (uključuje akatiziju, nemir, hiperkineziju i sindrom nemirnih nogu), diskinezija (diskinezija, mišićni trzaji, koreoatetozna, atetozna i mioklonus), distonija (uključuje distoniju, hipertoniju, tortikolis, nevoljne mišićne kontrakcije, kontrakturu mišića, blefarospazam, okulogiraciju, paralizu jezika, spazam lica, laringospazam, miotoniju, opistotonus, orofaringealni spazam, pleurotonus, spazam jezika i trizmus), te tremor. Potrebno je napomenuti da je uključen širi spektar simptoma koji ne moraju nužno biti ekstrapiramidnog porijekla.

#### *Porast tjelesne težine*

U 13-tjednom ispitivanju s početnom dozom od 150 mg, udio ispitanika s abnormalnim porastom tjelesne težine  $\geq 7\%$  imao je trend proporcionalan dozi, pri čemu je incidencija u skupini koja je primala placebo iznosila 5% u usporedbi sa 6%, 8% i 13% u bolesnika koji su primali Arion u dozi od 25 mg, 100 mg, odnosno 150 mg.

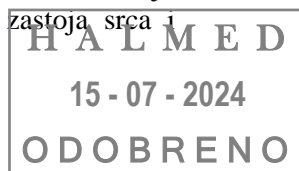
Tijekom 33-tjednog otvorenog prijelaznog razdoblja/razdoblja održavanja u dugotrajnom ispitivanju prevencije ponovne pojave bolesti, taj je kriterij ispunilo 12% bolesnika liječenih lijekom Arion (porast tjelesne težine  $\geq 7\%$  od dvostruko slijepe faze do postizanja mjere ishoda); prosječna (SD) promjena tjelesne težine od početka otvorene faze iznosila je +0,7 (4,79) kg.

#### *Hiperprolaktinemija*

U kliničkim ispitivanjima zabilježen je porast medijana razine serumskog prolaktina u ispitanika oba spola koji su primali Arion. Nuspojave koje mogu ukazivati na porast razine prolaktina (npr. amenoreja, galaktoreja, poremećaj menstruacije i ginekomastija) ukupno su zabilježene u <1% ispitanika.

### Učinci skupine lijekova

Kod primjene antipsihotika može doći do produljenja QT intervala, ventrikularnih aritmija (ventrikularne fibrilacije, ventrikularne tahikardije), iznenadne neobjašnjive smrti, zastoja srca i



torsade de pointes.

Uz liječenje antipsihoticima zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije, uključujući slučajeve plućne embolije i duboke venske tromboze (učestalost je nepoznata).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

#### Simptomi

Općenito, očekivani znakovi i simptomi su oni koji proizlaze iz prekomjerno izraženih poznatih farmakoloških učinaka paliperidona, tj. pospanost i sedacija, tahikardija i hipotenzija, produljenje QT intervala i ekstrapiramidni simptomi. U jednog bolesnika nakon predoziranja oralnim oblikom paliperidona zabilježene su torsade de pointes i ventrikularna fibrilacija. U slučaju akutnog predoziranja mora se uzeti u obzir mogućnost uzrokovanja predoziranja većim brojem lijekova.

#### Zbrinjavanje

Kod procjene potrebnog liječenja i oporavka treba uzeti u obzir produljeno oslobađanje lijeka i dugi poluvijek eliminacije paliperidona. Ne postoji specifični antidot za paliperidon. Potrebno je primijeniti opće potporne mjere. Treba uspostaviti i održavati prohodnost dišnih puteva te osigurati odgovarajuću oksigenaciju i ventilaciju.

Potrebno je odmah započeti s nadzorom kardiovaskularne funkcije koji treba obuhvatiti i kontinuirano elektrokardiografsko praćenje kako bi se uočile moguće aritmije. Hipotenziju i cirkulatorni kolaps treba liječiti odgovarajućim mjerama kao što su intravenska nadoknada tekućine i/ili simpatomimetici. U slučaju jakih ekstrapiramidnih simptoma treba primijeniti antikolinergičke lijekove. Bolesnika je potrebno strogo nadzirati i pratiti sve do oporavka.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Psihotropici, drugi antipsihotici. ATK oznaka: N05AX13 Arion sadrži racemičnu smjesu (+) i (-) paliperidona.

#### Mehanizam djelovanja

Paliperidon je selektivni blokator djelovanja monoamina, čija se farmakološka svojstva razlikuju od klasičnih neuroleptika. Paliperidon se snažno veže na serotoninske 5-HT<sub>2</sub> i dopaminske D<sub>2</sub> receptore. Paliperidon ujedno blokira i alfa 1 adrenergičke receptore te u nešto manjoj mjeri H<sub>1</sub>-histaminske i alfa 2 adrenergičke receptore. Farmakološko djelovanje (+) i (-) enantiomera paliperidona je kvalitativno i kvantitativno slično.

Paliperidon se ne veže na kolinergičke receptore. Iako je paliperidon snažan antagonist D<sub>2</sub>-receptora, za koji se vjeruje da ublažava pozitivne simptome shizofrenije, on uzrokuje manju katalepsiju i manje smanjuje motoričke funkcije nego klasični neuroleptici. Dominantni središnji antagonizam serotonina



može umanjiti svojstvo paliperidona da uzrokuje ekstrapiramidne nuspojave.

### Klinička djelotvornost

#### *Akutno liječenje shizofrenije*

Djelotvornost lijeka Arion u akutnom liječenju shizofrenije utvrđena je u četiri kratkotrajna (jedno u trajanju od 9 tjedana i tri u trajanju od 13 tjedana), dvostruko slijepa, randomizirana, placebo-kontrolirana ispitivanja s fiksnom dozom lijeka, provedena u hospitaliziranih odraslih bolesnika s akutnim relapsom koji su ispunjavali DSM-IV kriterije za shizofreniju. Fiksne doze lijeka Arion u tim su ispitivanjima primijenjene 1., 8. i 36. dana u 9-tjednom ispitivanju te dodatno i 64. dana u 13-tjednom ispitivanju. Tijekom akutnog liječenja shizofrenije lijekom Arion nije bilo potrebno dodavati druge oralne antipsihotike. Primarna mjera ishoda djelotvornosti definirana je kao smanjenje rezultata na ljestvici pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS), ukupan zbroj prikazan je u tablici ispod. PANSS ljestvica validirani je upitnik s više čestica koji se sastoji od pet faktora za procjenu pozitivnih simptoma, negativnih simptoma, neorganiziranih misli, nekontroliranog neprijateljskog ponašanja/uzbuđenja te anksioznosti/depresije. Funkcioniranje bolesnika ocijenjeno je pomoću ljestvice osobnog i društvenog funkcioniranja (Personal and Social Performance, PSP). Ljestvica PSP je validirana ljestvica koju ispunjava liječnik, a koja mjeri osobno i društveno funkcioniranje u četiri područja: društveno korisne aktivnosti (rad i učenje), osobne i društvene veze, briga za sebe te disruptivno i agresivno ponašanje. U 13-tjednom ispitivanju (n = 636) u kojem su tri fiksne doze lijeka Arion (početna injekcija od 150 mg u deltoidni mišić te 3 injekcije u glutealni ili deltoidni mišić od 25 mg/4 tjedna, 100 mg/4 tjedna ili 150 mg/4 tjedna) uspoređivane s placebom, sve tri doze lijeka Arion bile su superiorne placebo u poboljšanju ukupnog rezultata na PANSS ljestvici. U tom su ispitivanju skupine koje su primale doze od 100 mg/4 tjedna i 150 mg/4 tjedna imale statistički značajno bolji rezultat na PSP ljestvici u odnosu na placebo, ali skupine koje su primale dozu od 25 mg/4 tjedna nisu. Ovi rezultati podupiru djelotvornost tijekom cijelog trajanja liječenja a poboljšanje rezultata PANSS opaženo je već 4. dana, dok su se skupine koje su primale doze lijeka Arion od 25 mg i 150 mg do 8. dana značajno razlikovale od placeba.

Druga ispitivanja također su pokazala statistički značajne rezultate u korist lijeka Arion, osim zadozu od 50 mg u jednom ispitivanju (vidjeti donju tablicu).

Ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (PANSS) - ukupan rezultat - promjena od početnih do završnih vrijednosti s prijenosom zadnjeg opažanja (LOCF) za ispitivanja R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 i R092670-PSY-3007: niz primarnih analiza djelotvornosti					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>		n = 155		n = 161	n = 160
Srednja početna vrijednost (SD)	n = 160 86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Srednja promjena (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
p-vrijednost (vs. placebo)	--	0,034		<0,001	<0,001



<b>R092670-PSY-3003</b>	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Srednja početna vrijednost (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Srednja promjena (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
p-vrijednost (vs. placebo)	--		0,193	0,019	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Srednja početna vrijednost (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Srednja promjena (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
p-vrijednost (vs. placebo)	--	0,015	0,017	<0,001	
<b>R092670-SCH-201</b>	n = 66		n = 63	n = 68	
Srednja početna vrijednost (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Srednja promjena (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
p-vrijednost (vs. placebo)	--		0,001	<0,0001	

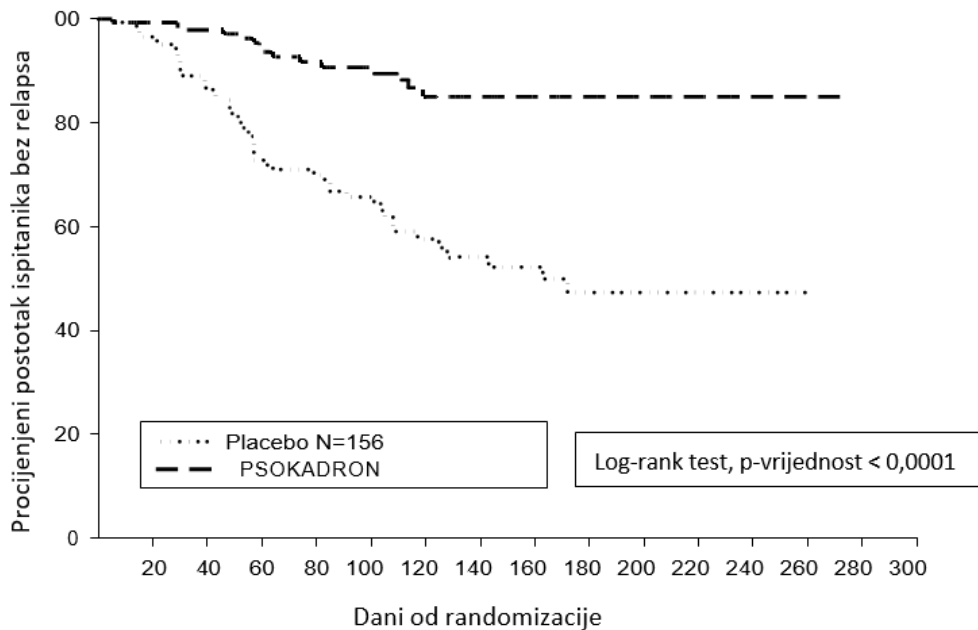
\* U ispitivanju R092670-PSY-3007 svi ispitanici u skupinama koje su primale Arion dobili su 1. dana početnu dozu od 150 mg, a nakon toga dodijeljene doze.

Napomena: Negativna promjena rezultata označava poboljšanje.

#### *Održavanje kontrole simptoma i odgađanje relapsa shizofrenije*

Djelotvornost lijeka Arion u održavanju kontrole simptoma i odgađanju ponovnog nastupa shizofrenije utvrđena je u dugotrajnom, dvostruko slijepom, placebo-kontroliranom kliničkom ispitivanju s fleksibilnom dozom lijeka, u koje je bilo uključeno 849 odraslih bolesnika koji su ispunili DSM-IV kriterije za shizofreniju i nisu bili starije dobi. Ispitivanje je obuhvaćalo 33-tjednu otvorenu fazu akutnog liječenja i stabilizacije, randomiziranu, dvostruko slijepu, placebo-kontroliranu fazu praćenja kako bi se uočio relaps, te otvoreni nastavak ispitivanja u trajanju od 52 tjedna. U ispitivanju su korištene doze lijeka Arion od 25, 50, 75 i 100 mg, koje su primijenjene mjesečno; doza od 75 mg bila je dozvoljena samo u 52-tjednom otvorenom nastavku ispitivanja. Ispitanici su tijekom 9-tjednog prijelaznog razdoblja inicijalno primili fleksibilne doze lijeka Arion (25-100 mg), nakon čega je slijedilo 24-tjedno razdoblje održavanja u kojem je PANSS rezultat morao biti  $\leq 75$ .

Prilagodba doze bila je dozvoljena samo u prvih 12 tjedana razdoblja održavanja. U dvostruko slijepoj fazi različitog trajanja, ukupno 410 stabiliziranih bolesnika randomizirano je ili u skupinu koja je primala Arion (medijan trajanja 171 dan [raspon 1 do 407 dana]) ili u skupinu koja je primala placebo (medijan trajanja 105 dana [raspon 8 do 441 dan]) sve dok nisu ponovno nastupili simptomi shizofrenije. Ispitivanje je zbog djelotvornosti prekinuto prije završetka, jer je u bolesnika koji su primali Arion zabilježeno značajno dulje vrijeme do ponovnog nastupa bolesti ( $p < 0,0001$ ; slika 1) u usporedbi s placebo (omjer rizika = 4,32; 95% CI: 2,4-7,7).



**Slika 1:** Kaplan-Meierova procjena vremena do ponovnog relapsa – interim analiza (niz interim analiza u populaciji koja se namjeravala liječiti)

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Arion u svim podskupinama pedijatrijske populacije sa shizofrenijom. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija i distribucija

Paliperidonpalmitat je ester palmitinske kiseline i paliperidona te je predlijevak paliperidona. Zbog izuzetno slabe topljivosti u vodi, paliperidonpalmitat se nakon intramuskularne injekcije sporo otapa prije nego se hidrolizira u paliperidon i apsorbira u sistemsku cirkulaciju. Nakon jednokratne intramuskularne doze koncentracije paliperidona u plazmi postupno rastu i dostižu najvišu koncentraciju za medijan  $T_{max}$  od 13 dana. Oslobođanje djelatne tvari počinje već prvog dana i traje najmanje 4 mjeseca.

Nakon jednokratne doze (25-150 mg) primijenjene intramuskularno injekcijom u deltoidni mišić, zabilježena je prosječno 28% viša  $C_{max}$  u usporedbi s injekcijom u glutealni mišić. Dvije inicijalne intramuskularne injekcije od 150 mg 1. dana i 100 mg 8. dana omogućavaju brzo postizanje terapijske koncentracije. Profil oslobađanja i režim doziranja lijeka Arion rezultiraju održanim terapijskim koncentracijama. Nakon primjene lijeka Arion, ukupna izloženost paliperidonu bila je proporcionalna dozi u rasponu doza od 25-150 mg, a  $C_{max}$  je bila manje proporcionalna za doze veće od 50 mg. Prosječni omjer najviše i najniže koncentracije lijeka u stanju dinamičke ravnoteže za dozu lijeka Arion od 100 mg iznosio je 1,8 nakon primjene u glutealni mišić te 2,2 nakon primjene u deltoidni mišić. Medijan prividnog poluvijeka paliperidona nakon primjene lijeka Arion u rasponu doza od 25-150 mg kretao se od 25-49 dana.

Apsolutna bioraspoloživost paliperidonpalmitata nakon primjene lijeka Arion iznosi 100%.

Nakon primjene paliperidonpalmitata (+) i (-) enantiomeri paliperidona se međusobno pretvaraju, takoda omjer AUC između (+) i (-) enantiomera iznosi otprilike 1,6-1,8.

Vežanje racemičnog paliperidona na proteine u plazmi iznosi 74%.

#### Biotransformacija i eliminacija

Tjedan dana po uzimanju jedne oralne doze od 1 mg <sup>14</sup>C-paliperidona s trenutnim otpuštanjem, 59% doze izlučeno je u urinu u nepromijenjenom obliku, što upućuje na činjenicu da se paliperidon u jetri ne metabolizira u velikoj mjeri. Otprilike 80% primijenjene radioaktivne doze pronađeno je u urinu, a oko 11% u fecesu. *In vivo* su utvrđena četiri metabolička puta, od kojih niti jedan ne predstavlja više od 6,5% doze: dealkilacija, hidroksilacija, dehidrogenacija i razgradnja benzisoksazola. Iako ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da CYP2D6 i CYP3A4 sudjeluju u metabolizmu paliperidona, nema dokaza *in vivo* da ti izoenzimi imaju važnu ulogu u metabolizmu paliperidona. Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da nakon peroralne primjene paliperidona nema zamjetne razlike u prividnom klirensu paliperidona između brzih i sporih metabolizatora supstrata CYP2D6. *In vitro* ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre pokazala su kako paliperidon ne inhibira značajno metabolizam lijekova koje metaboliziraju izoenzimi citokroma P450, uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1 CYP3A4 i CYP3A5.

*In vitro* ispitivanja pokazala su kako je paliperidon supstrat P-glikoproteina i u visokim koncentracijama slab inhibitor P-glikoproteina. Nisu dostupni podaci *in vivo* i nije utvrđena klinička relevantnost.

#### Dugodjelujuća injekcija paliperidonpalmitata u usporedbi s oralnim oblikom paliperidona s produljenim oslobađanjem

Arion je oblikovan tako da oslobađa paliperidon tijekom razdoblja od mjesec dana, dok se oralni oblik paliperidona s produljenim oslobađanjem uzima svakog dana. Režim uvodnog doziranja lijeka Arion (150 mg/100 mg u deltoidni mišić 1./8. dana) oblikovan je tako da se brzo postignu koncentracije paliperidona u stanju dinamičke ravnoteže, bez dodatne primjene oralnih lijekova.

Općenito, ukupne razine lijeka Arion u plazmi u uvodnom razdoblju bile su unutar granica izloženosti opaženog pri dozama od 6-12 mg oralnog oblika paliperidona s produljenim oslobađanjem. Primjena početnog režima doziranja lijeka Arion omogućila je da bolesnici ostanu u tom rasponu izloženosti 6-12 mg oralnog oblika paliperidona s produljenim oslobađanjem čak i u razdobljima najniže koncentracije lijeka u krvi na dan prije sljedeće doze (8. i 36. dana). Zbog razlike u medijanima farmakokinetičkih profila dvaju lijekova, potreban je oprez kad se izravno uspoređuju njihova farmakokinetička svojstva.

#### Oštećenje jetre

Paliperidon se u jetri ne metabolizira u velikoj mjeri. Iako Arion nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem jetre, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. U ispitivanju oralnog paliperidona u osoba s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B), plazmatske koncentracije slobodnog paliperidona bile su slične kao u zdravih osoba. Paliperidon nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

#### Oštećenje bubrega

Izlučivanje jednokratne oralne doze od 3 mg paliperidon tableta s produljenim oslobađanjem ispitivano je u ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja bubrežne funkcije. Uklanjanje paliperidona se smanjilo sukladno smanjenju procijenjenog klirensa kreatinina. U osoba s poremećajem bubrežne funkcije ukupni klirens paliperidona bio je smanjen za prosječno 32% kod

H A L M E D
15 - 07 - 2024
ODOBRENO

blagog (CrCl = 50 do < 80 ml/min), 64% kod umjerenog (CrCl = 30 do < 50 ml/min) te 71% kod teškog (CrCl = 10 do < 30 ml/min) oštećenja bubrega, što odgovara prosječnom porastu izloženosti (AUC<sub>inf</sub>) za 1,5; 2,6 odnosno 4,8 puta u odnosu na zdrave ispitanike. Na temelju ograničenog broja podataka o lijeku Arion u ispitanika s blagim oštećenjem bubrega i farmakokinetičkih simulacija, preporučuje se smanjenje doze (vidjeti dio 4.2).

#### Starije osobe

Analiza populacijske farmakokinetike nije ukazala na razlike u farmakokinetici povezane s dobi.

#### Indeks tjelesne mase (ITM)/tjelesna težina

Farmakokinetička ispitivanja paliperidonpalmitata pokazala su nešto niže (10-20%) plazmatske koncentracije paliperidona u bolesnika s povećanom tjelesnom težinom i pretilih bolesnika u usporedbi s bolesnicima normalne tjelesne težine (vidjeti dio 4.2).

#### Rasna pripadnost

Analiza populacijske farmakokinetike iz ispitivanja oralnog oblika paliperidona nije ukazala na s rasom povezane razlike u farmakokinetici paliperidona nakon primjene lijeka Arion.

#### Spol

Nisu opažene klinički značajne razlike između muškaraca i žena.

#### Pušački status

Temeljem *in vitro* ispitivanja u kojima su korišteni enzimi ljudske jetre, paliperidon nije supstrat za CYP1A2; pušenje stoga ne bi trebalo utjecati na farmakokinetiku paliperidona. Učinak pušenja na farmakokinetiku paliperidona nije ispitivan s lijekom Arion. Analiza populacijske farmakokinetike iz ispitivanja paliperidon tableta s produljenim oslobađanjem pokazala je nešto nižu izloženost paliperidonu u pušača u usporedbi s nepušačima. Ta razlika vjerojatno nije klinički relevantna.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza paliperidonpalmitata (u obliku 1-mjesečne formulacije) primijenjenog intramuskularnom injekcijom kao i peroralno primijenjenog paliperidona na štakorima i psima, pokazala su pretežno farmakološke učinke, poput sedacije i promjena na mliječnim žlijezdama i genitalijama izazvanih prolaktinom. Kod životinja kojima je primijenjen paliperidonpalmitat opažena je upalna reakcija na mjestu primjene intramuskularne injekcije. Ponekad je došlo do stvaranja apscesa.

U ispitivanjima reprodukcije na štakorima s peroralno primijenjenim risperidonom koji se u velikoj mjeri pretvara u paliperidon i u štakora i ljudi, uočeni su štetni učinci na porođajnu težinu i preživljavanje mladunčadi. Nakon intramuskularne primjene paliperidonpalmitata skotnim ženka štakora, pri čemu je s najvišom dozom (160 mg/kg/dan) postignuta 4,1 puta veća razina izloženosti nego uz primjenu najveće preporučene doze za ljude od 150 mg, nisu opažene embriotoksičnost ni malformacije. Drugi antagonisti dopamina koji su se davali skotnim životinjama uzrokovali su negativne učinke na učenje i razvoj motorike u mladunčadi. Paliperidonpalmitat i paliperidon nisu bili genotoksični. U ispitivanjima kancerogenosti peroralne primjene risperidona na štakorima i miševima opažen je povećan broj adenoma hipofize (u miševa), endokrinih adenoma gušterače (u štakora) i adenoma mliječnih žlijezda (u obje vrste). Kancerogeni potencijal intramuskularno primijenjenog paliperidonpalmitata istražen je na štakorima. Utvrđen je statistički značajan porast broja adenokarcinoma mliječnih žlijezda u ženki štakora pri dozama od 10, 30 i 60 mg/kg/mjesec. U mužjaka je uočen značajan porast broja adenoma i karcinoma mliječnih žlijezda pri dozama od 30 i 60 mg/kg/mjesec, što je razina izloženosti 1,2 odnosno 2,2 puta veća od one pri najvećoj preporučenoj dozi za ljude od 150 mg. Ovi tumori mogu biti povezani s produljenim antagonizmom

dopamina D2 i hiperprolaktinemijom. Značaj ovih tumorskih nalaza kod glodavaca u smislu rizika za ljude nije poznat.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

polisorbat 20  
makrogol 4000  
citratna kiselina  
hidrat  
natrijev hidrogenfosfat  
natrijev dihidrogenfosfat  
hidrat natrijev hidroksid (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Napunjena štrcaljka (kopolimer cikloolefina) s čepom klipa (klorobutil guma), graničnikom i zatvaračem vrha (klorobutil guma) s jednom sigurnosnom iglom dimenzija 0,72 mm x 38,1 mm (1½ inča, veličina 22G) i jednom sigurnosnom iglom dimenzija 0,64 mm x 25,4 mm (1 inč, veličina 23G).

Veličine pakiranja:

Pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku i 2 igle.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Samo za jednokratnu uporabu.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Belupo lijekovi i kozmetika, d.d.  
Ulica Danica 5  
48 000 Koprivnica  
Hrvatska

<b>H A L M E D</b>
15 - 07 - 2024
<b>ODOBRENO</b>

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Arion 50 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj štrcaljki:

HR-H-866396446

Arion 75 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj štrcaljki:

HR-H-791098523

Arion 100 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj štrcaljki:

HR-H-144451704

Arion 150 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj štrcaljki:

HR-H-125023798

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 21. srpnja 2022.

Datum obnove odobrenja: /

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

04. srpnja 2024.

<b>H A L M E D</b>
<b>15 - 07 - 2024</b>
<b>ODOBRENO</b>