

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Parnido 3 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Parnido 6 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Parnido 9 mg tablete s produljenim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

3 mg: Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 3 mg paliperidona.  
6 mg: Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 6 mg paliperidona.  
9 mg: Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 9 mg paliperidona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom  
Jedna tableta sadrži 15,7 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

3 mg: Bijele do sivkasto bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s mogućom neujednačenom površinom i s utisnutom oznakom P3 na jednoj strani tablete. Promjer: oko 9 mm.  
6 mg: Smečkasto žute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s mogućom neujednačenom površinom i s otisnutom oznakom P6 na jednoj strane tablete. Promjer: oko 9 mm.  
9 mg: Blijedo ružičaste, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s mogućom neujednačenom površinom i s otisnutom oznakom P9 na jednoj strane tablete. Promjer: oko 9 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Parnido je indiciran za liječenje shizofrenije u odraslih i adolescenata u dobi od 15 godina i starijih.

Parnido je indiciran za liječenje shizoafektivnog poremećaja u odraslih.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Shizofrenija (odrasli)*

Preporučena doza lijeka Parnido za liječenje shizofrenije u odraslih iznosi 6 mg jedanput dnevno, primijenjena ujutro. Titracija početne doze nije potrebna. Neki će bolesnici imati koristi od nižih ili viših doza unutar preporučenog raspona od 3 do 12 mg jedanput dnevno. Prilagodba doze, ako je indicirana, može biti izvršena samo nakon kliničke procjene. U slučaju kada je indicirano povećanje doze, preporučeno je dozu povećavati za 3 mg dnevno i općenito u razdobljima dužim od 5 dana.

##### *Shizoafektivni poremećaj (odrasli)*

Preporučena doza lijeka Parnido za liječenje shizoafektivnog poremećaja u odraslih iznosi 6 mg jedanput dnevno, primijenjeno ujutro. Titracija početne doze nije potrebna. Neki će bolesnici imati

koristi od nižih ili viših doza unutar preporučenog raspona od 6 do 12 mg jedanput dnevno. Prilagodba doze, ako je indicirana, može biti izvršena samo nakon kliničke procjene. U slučaju kada je indicirano povećanje doze, preporučeno je povećavati dozu za 3 mg dnevno i općenito u razdobljima dužim od 4 dana.

#### *Prijelaz na druge antipsihotičke lijekove*

Ne postoje sustavno prikupljeni podaci koji se odnose specifično na bolesnike koji prelaze s lijeka Parnido na druge antipsihotičke lijekove. Zbog različitih farmakodinamičkih i farmakokinetičkih profila između antipsihotičkih lijekova, potreban je nadzor liječnika specijalista kad se prelazi na drugi antipsihotički lijek, koji se smatra medicinski opravdanim.

#### *Starije osobe*

Preporuke za doziranje za starije bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom ( $\geq 80$  ml/min) jednake su kao za odrasle s normalnom bubrežnom funkcijom. Ipak, budući da stariji bolesnici mogu imati oslabljenu bubrežnu funkciju možda će biti potrebna prilagodba doze sukladno statusu njihove bubrežne funkcije (vidjeti dio niže, Oštećenje funkcije bubrega). Lijek Parnido mora se primjenjivati uz oprez u starijih dementnih bolesnika s faktorima rizika za pojavu moždanog udara (vidjeti dio 4.4). Nije istražena sigurnost i djelotvornost lijeka Parnido u bolesnika  $> 65$  godina koji boluju od shizoafektivnog poremećaja.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre prilagodbe doze nisu potrebne. S obzirom da paliperidon nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, preporučuje se oprez u takvih bolesnika.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\geq 50$  do  $< 80$  ml/min) preporučuje se početna doza od 3 mg jedanput dnevno. Doza se može povećati na 6 mg jedanput na dan ovisno o kliničkom odgovoru i toleranciji.

U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\geq 10$  do  $< 50$  ml/min) preporučuje se inicijalna doza paliperidona od 3 mg svaki drugi dan, koja se može povećati na 3 mg jednom dnevno nakon ponovne kliničke procjene. Budući da paliperidon nije ispitan u bolesnika s klirensom kreatinina ispod 10 ml/min, takvim se bolesnicima ne preporučuje uzimanje ovog lijeka.

#### **Pedijatrijska populacija**

Shizofrenija: preporučena početna doza lijeka Parnido za liječenje shizofrenije u adolescenata u dobi od 15 godina i starijih je 3 mg jedanput na dan, primijenjeno ujutro.

Adolescenti težine  $< 51$  kg: maksimalna preporučena dnevna doza lijeka Parnido je 6 mg.

Adolescenti težine  $\geq 51$  kg: maksimalna preporučena dnevna doza lijeka Parnido je 12 mg.

Prilagodba doze, ako je indicirana, mora se provesti samo nakon ponovne kliničke procjene na temelju individualne potrebe bolesnika. Kada je indicirano povećanje doze, preporučeno je povećanje od 3 mg/dan te se, obično, mora provoditi u intervalima od 5 ili više dana. Sigurnost i djelotvornost paliperidona u liječenju shizofrenije u adolescenata dobi između 12 i 14 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 4.8 i 5.1, ali se preporuka za doziranje ne može dati. Nema relevantne primjene lijeka Parnido u djece mlađe od 12 godina.

Shizoafektivni poremećaj: Sigurnost i djelotvornost paliperidona u liječenju shizoafektivnog poremećaja u bolesnika dobi od 12 do 17 godina nisu ispitivani ili ustanovljeni. Nema relevantne primjene lijeka Parnido u djece mlađe od 12 godina.

### *Druge posebne populacije*

Nema posebnih preporuka o prilagodbi doze lijeka Parnido vezano uz spol, rasu ili pušački status.

### Način primjene

Parnido tablete se primjenjuju peroralno. Mora ju se progutati cijelu uz tekućinu i ne smije se žvakati, lomiti niti drobiti. Djelatna tvar nalazi se unutar ovojnice koja se ne resorbira, a dizajnirana je za kontrolirano oslobađanje djelatne tvari. Ovojnica tablete zajedno s netopivim sastojcima jezgre, eliminira se iz organizma; bolesnici se ne bi trebali zabrinuti ako s vremena na vrijeme u stolici uoče nešto nalik na tabletu.

Uzimanje lijeka Parnido treba biti standardizirano u odnosu na uzimanje hrane (vidjeti dio 5.2). Bolesnika je potrebno savjetovati da uvijek uzimaju Parnido ili na prazan želudac ili zajedno s doručkom, te da ne mijenjaju način uzimanja lijeka tj. da ga uzimaju ili na prazan želudac ili uz obrok.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

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

Bolesnici sa shizoafektivnim poremećajem koji se liječe paliperidonom trebaju se pažljivo nadzirati zbog moguće promjene simptoma od maničnih na depresivne.

### QT interval

Potreban je oprez kad se paliperidon propisuje bolesnicima s poznatom bolešću srca i krvnih žila ili obiteljskom anamnezom produljenja QT intervala, kao i kod istodobne primjene lijekova koji produljuju QT.

### Maligni neuroleptički sindrom

Maligni neuroleptički sindrom (MNS) karakteriziran hipertermijom, rigiditetom mišića, autonomnom nestabilnošću, promjenom stanja svijesti i povišenim vrijednostima serumske kreatin fosfokinaze, zabilježen je pri uzimanju paliperidona. Dodatni klinički znakovi mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Ako se u bolesnika pojave znakovi ili simptomi koji upućuju na MNS, potrebno je prekinuti uzimanje svih antipsihotika, uključujući i Parnido.

### Tardivna diskinezija/ekstrapiramidni simptomi

Lijekovi koji imaju svojstva antagonista dopaminskih receptora povezani su s indukcijom tardivne diskinezije, koja se očituje ritmičkim nevoljnim pokretima, pretežno jezika i/ili lica. Ako se pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, potrebno je razmotriti prekid uzimanja svih antipsihotika, uključujući i Parnido.

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 antipsihotike, uključujući i paliperidon. Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, 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 paliperidona. 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 X 10<sup>9</sup>/l) trebaju prestati uzimati paliperidon, te im je potrebno pratiti leukocite do oporavka.

### Hiperglikemija i dijabetes melitus

Hiperglikemija, dijabetes melitus i egzacerbacija već postojećeg dijabetesa prijavljeni su tijekom liječenja paliperidonom. U nekim slučajevima, prijavljeno je prethodno povećanje tjelesne težine, što bi moglo biti predisponirajući čimbenik. Povezanost s ketoacidozom prijavljena je vrlo rijetko, a rijetko s dijabetičkom komom. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje, sukladno uobičajenim smjernicama primjene antipsihotika. Bolesnike koji se liječe bilo kojim atipičnim antipsihotikom, uključujući paliperidon, 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 paliperidona. Težina se mora redovito kontrolirati.

### Hiperprolaktinemija

Ispitivanja na kulturama stanica upućuju na to da bi rast stanica tumora dojke u ljudi mogao biti stimuliran prolaktinom. Iako jasna povezanost s primjenom antipsihotika do sada nije bila pokazana u kliničkim i epidemiološkim ispitivanjima, preporučeno je oprez u bolesnika s relevantnom poviješću bolesti. Paliperidon treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s mogućim prolaktin ovisnim tumorom.

### Ortostatska hipotenzija

Uslijed 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 paliperidona (3, 6, 9 i 12 mg), u trajanju od 6 tjedana, ortostatska hipotenzija zabilježena je u 2,5% bolesnika liječenih paliperidonom, u usporedbi s 0,8% ispitanika koji su primali placebo. Paliperidon se treba koristiti s oprezom kada su u pitanju bolesnici s poznatim kardiovaskularnim bolestima (npr. srčani zastoj, infarkt ili ishemijska miokarda, abnormalnosti provođenja impulsa), cerebrovaskularnim bolestima ili stanjima koja čine bolesnika sklonim hipotenziji (npr. dehidracija i hipovolemija).

### Napadaji

Paliperidon je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika s epilepsijom ili kod drugih stanja koja bi potencijalno mogla sniziti konvulzivni prag.

### Mogućnost gastrointestinalne opstrukcije

Budući da je Parnido tableta nepromjenjiva oblika i oblik joj se ne mijenja znatno u gastrointestinalnom traktu, ne preporučuje se davati bolesnicima s poznatim izrazitim suženjem (patološko ili jatrogeno) gastrointestinalnog trakta, kao ni bolesnicima s disfagijom ili onima sa znatnim poteškoćama pri gutanju tableta. Rijetko su u bolesnika s poznatim strikturama zabilježeni opstruktivni simptomi povezani s ingestijom lijekova s produljenim otpuštanjem u obliku koji se ne mijenja. Zbog kontroliranog oslobađanja, Parnido se smije davati samo bolesnicima koji mogu progutati cijelu tabletu.

### Stanja s ubrzanim prolazom sadržaja kroz gastrointestinalni trakt

Stanja koja vode do skraćenog prolaza kroz gastrointestinalni trakt, npr. bolesti vezane uz kronični proljev mogu uzrokovati smanjenu apsorpciju paliperidona.

### Oštećenje funkcije bubrega

Plazma koncentracije paliperidona povećane su u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, stoga će u nekih bolesnika biti potrebno prilagoditi dozu (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Podaci o bolesnicima s klirensom kreatinina ispod 10 ml/min nisu dostupni. Ne preporučuje se primjena paliperidona u bolesnika čiji je klirens kreatinina ispod 10 ml/min.

### Oštećenje funkcije jetre

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

### Stariji bolesnici s demencijom

Paliperidon nije ispitivan u starijih bolesnika s demencijom. Smatra se da iskustvo iz ispitivanja risperidona vrijedi i za paliperidon.

### *Opća smrtnost*

Metaanaliza 17 kontroliranih kliničkih ispitivanja pokazala je da stariji bolesnici s demencijom koji se liječe atipičnim antipsihoticima, uključujući risperidon, aripiprazol, olanzapin i kvetiapin, imaju povećani rizik od smrtnosti u odnosu na placebo. U skupini bolesnika liječenih risperidonom, smrtnost je iznosila 4% u usporedbi s 3,1% za 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 atipičnih antipsihotika, uključujući risperidon, aripiprazol i olanzapin. Nije poznat mehanizam tog povećanog rizika. Paliperidon se treba primjenjivati uz oprez u starijih bolesnika s demencijom koji imaju faktore rizika za moždani udar.

### Parkinsonova bolest i demencija s Lewyjevim tjelešcima

Liječnici trebaju procijeniti koliko korisni učinci nadilaze rizike pri propisivanju paliperidona bolesnicima s Parkinsonovom bolešću ili demencijom s Lewyjevim tjelešcima (DLB) jer obje skupine mogu imati povećan rizik razvoja malignog neuroleptičkog sindroma kao i povećanu osjetljivost na antipsihotike. Uz pojavu ekstrapiramidnih simptoma, manifestacija povećane osjetljivosti na antipsihotike može uključivati simptome poput smetenosti, tuposti, posturalne nestabilnosti s čestim padovima.

### Prijapizam

Zabilježeno je da antipsihotici (uključujući risperidon) s blokirajućim djelovanjem na  $\alpha$ -adrenergičke receptore mogu izazvati priapizam. Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet priapizam je također zabilježen pri peroralnoj primjeni paliperidona, koji je aktivni metabolit risperidona. Bolesnicima se savjetuje da potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju da priapizam ne prođe unutar 3-4 sata.

### Regulacija tjelesne temperature

Antipsihoticima se pripisuje poremećaj sposobnosti organizma da snizi osnovnu tjelesnu temperaturu. Preporučuje se odgovarajuća skrb prilikom propisivanja paliperidona bolesnicima koji će biti izloženi 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 paliperidonom potrebno je utvrditi sve moguće faktore rizika za vensku tromboemboliju i poduzeti preventivne mjere.

### Antiemetički učinak

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

### Pedijatrijska populacija

Sedativno djelovanje paliperidona potrebno je pažljivo nadzirati u ovoj populaciji. Promjena vremena primjene paliperidona može pojačati utjecaj sedacije na bolesnika.

Zbog potencijalnih učinaka produljene hiperprolaktinemije na rast i spolno sazrijevanje u adolescenata, u obzir se mora uzeti redovita klinička procjena endokrinološkog statusa, uključujući mjerenje visine, težine, spolnog sazrijevanja, praćenje menstruacijskog statusa i ostalih potencijalnih učinaka povezanih s prolaktinom.

Tijekom liječenja paliperidonom također se moraju provoditi redoviti pregledi na ekstrapiramidne simptome i druge poremećaje pokreta.

Za specifične preporuke doziranja u pedijatrijskoj populaciji vidjeti dio 4.2.

### Intraoperacijski sindrom meke šarenice

Intraoperacijski sindrom meke šarenice (IFIS, engl. *Intraoperative floppy iris syndrome*), primijećen je tijekom operacije katarakte u bolesnika liječenih lijekovima koji imaju učinak alfa 1a adrenergičkih antagonista, poput paliperidona (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.

### Natrij

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

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

Preporučuje se oprez kad se paliperidon propisuje zajedno s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval, npr. antiaritmici skupine IA (npr. kinidin, dizopiramid) i antiaritmici skupine III (npr. amiodaron, sotalol), nekim antihistaminicima, nekim drugim antipsihoticima i nekim antimalaricima (npr. meflokin).

### Mogućnost djelovanja paliperidona na druge lijekove

Ne očekuje se da bi paliperidon izazivao klinički značajne farmakokinetičke interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem izoenzima citokroma P-450. *In vitro* ispitivanja pokazuju da paliperidon nije induktor aktivnosti CYP1A2.

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

Paliperidon može antagonistički djelovati na učinak levodope i drugih dopaminskih agonista. Ako je takva kombinacija neophodna, posebice u zadnjem stadiju Parkinsonove bolesti, treba propisati najnižu djelotvornu dozu svakog od lijekova.

Zbog njegova potencijala da izazove ortostatsku hipotenziju (vidjeti dio 4.4), može se uočiti aditivan učinak kad se paliperidon primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji imaju takav potencijal, npr. drugima antipsihoticima, tricikličkim antidepressivima.

Preporučuje se oprez ako se paliperidon primjenjuje zajedno s drugim lijekovima za koje je poznato da smanjuju konvulzivni prag (tj. fenotiazinima ili butirofenonima, klozapinom, tricikličkim antidepressivima ili selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, tramadolom, melflokinom, itd.).



Nisu provedena ispitivanja interakcija između paliperidona i litija, međutim, farmakokinetička interakcija nije vjerojatna.

Istodobna primjena paliperidona od 12 mg jednom dnevno i tableta divalproeksatrija s produljenim oslobađanjem (500 mg do 2000 mg jednom dnevno) nije utjecala na farmakokinetiku valproata u stanju dinamičke ravnoteže. Istodobna primjena paliperidona i tableta s produljenim oslobađanjem divalproeksatrija povećala je izloženost paliperidonu (vidjeti niže).

#### Mogućnost djelovanja drugih lijekova na paliperidon

*In vitro* ispitivanja ukazuju na to da CYP2D6 i CYP3A4 mogu biti minimalno uključeni u metabolizam paliperidona, no nema dokaza ni *in vitro* niti *in vivo* da ti izoenzimi imaju značajnu ulogu u metabolizmu paliperidona. Istodobna primjena paliperidona s paroksetinom, snažnim inhibitorom CYP2D6, nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku paliperidona. *In vitro* ispitivanja su pokazala da je paliperidon P-glikoprotein (P-gp) supstrat.

Istodobna primjena paliperidona jednom dnevno i karbamazepina u dozi od 200 mg dva puta dnevno uzrokovala je sniženje prosječnog  $C_{max}$  i AUC paliperidona u stanju dinamičke ravnoteže za oko 37%. Ovo sniženje je u znatnoj mjeri uzrokovano 35%-tnim povećanjem bubrežnog klirensa paliperidona, vjerojatno kao rezultat indukcije bubrežnog P-gp karbamazepinom. Neznatno smanjanje količine djelatne tvari koja se u nepromijenjenom obliku izlučuje u urinu sugerira da postoji mali učinak na metabolizam putem CYP ili na bioraspoloživost paliperidona tijekom istodobne primjene s karbamazepinom. Kod primjene većih doza karbamazepina može doći do većih sniženja plazmatske koncentracije paliperidona. Kad se uvodi karbamazepin, dozu paliperidona trebalo bi se ponovno procijeniti i po potrebi povećati. Obrnuto, kad se karbamazepin ukida, dozu paliperidona trebalo bi ponovno procijeniti te ako je potrebno smanjiti. Potrebno je 2-3 tjedna za postizanje potpune indukcije, a po prestanku uzimanja induktora učinak nestaje tijekom sličnog razdoblja. Drugi lijekovi ili biljni pripravci koji su induktori, npr. rifampicin i gospina trava (*Hypericum Perforatum*) mogu imati sličan učinak na paliperidon.

Lijekovi koji utječu na vrijeme prolaza sadržaja kroz gastrointestinalni trakt mogu utjecati na apsorpciju paliperidona, npr. metoklopramid.

Istodobna primjena jedne doze paliperidona od 12 mg s divalproeksatrij tabletama s produljenim oslobađanjem (dvije tablete od 500 mg jednom dnevno) dovela je do povećanja  $C_{max}$  i AUC paliperidona za oko 50%. Nakon kliničke procjene potrebno je razmotriti smanjenje doze paliperidona kada se primjenjuje istodobno s valproatom.

#### Istodobna primjena paliperidona s risperidonom

Ne preporučuje se istodobna primjena paliperidona s peroralnim risperidonom budući da je paliperidon aktivni metabolit risperidona i kombinacija ta dva lijeka može dovesti do dodatne izloženosti paliperidonu.

#### Istodobna primjena paliperidona 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).

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

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

#### Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o primjeni paliperidona za vrijeme trudnoće. U ispitivanjima na životinjama paliperidon nije bio teratogen, no uočene su druge vrste reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). U novorođenčadi koja su tijekom trećeg tromjesečja trudnoće izložena antipsihoticima (uključujući paliperidon), postoji rizik pojave nuspojava koje uključuju ekstrapiramidne simptome i/ili

simptome ustezanja, koje mogu varirati u težini i trajanju nakon rođenja. Prijavljene su agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distres i poremećaj hranjenja. Prema tome, novorođenčad je potrebno pažljivo nadzirati. Paliperidon se ne bi trebao primjenjivati u trudnoći osim ako to nije neophodno. Ako je potreban prekid liječenja tijekom trudnoće, ne smije se izvršiti naglo.

#### Dojenje

Ako dojilja prima terapijske doze, paliperidon se izlučuje u majčino mlijeko u tolikoj mjeri da su vjerojatni učinci na dojenče. Paliperidon se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

#### Plodnost

Nema relevantnih učinaka primijećenih u nekliničkim ispitivanjima.

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

Paliperidon može imati slab ili umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog mogućih učinaka na živčani sustav i vid (vidjeti dio 4.8). Stoga bolesnike treba savjetovati da ne voze ili ne upravljaju strojevima sve dok se ne utvrdi njihova osobna osjetljivost na paliperidon.

### 4.8 Nuspojave

#### Odrasli

##### *Sažetak sigurnosnog profila*

Najčešće nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u odraslih bile su glavobolja, insomnija, sedacija/somnolencija, parkinsonizam, akatizija, tahikardija, tremor, distonija, infekcija gornjih dišnih puteva, anksioznost, omaglica, povećana tjelesna težina, mučnina, agitacija, konstipacija, povraćanje, umor, depresija, dispepsija, dijareja, suha usta, zubobolja, mišićno-koštana bol, hipertenzija, astenija, bol u leđima, produljenje QT elektrokardiograma i kašalj.

Nuspojave koje su se činile ovisne o dozi uključivale su glavobolju, sedaciju/somnolenciju, parkinsonizam, akatiziju, tahikardiju, distoniju, omaglicu, tremor, infekciju gornjih dišnih puteva, dispepsiju i mišićno-koštanu bol.

U ispitivanjima provedenim u bolesnika s shizoafektivnim poremećajem, veći dio ispitanika iz skupine s ukupnom dozom paliperidona koji su istodobno uzimali antidepresive ili stabilizatore raspoloženja, imalo je nuspojave u odnosu na ispitanike koji su bili na monoterapiji paliperidonom.

#### Tablični popis nuspojava

U daljnjem tekstu navedene su sve nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet paliperidona prema kategoriji učestalosti iz kliničkih ispitivanja paliperidona u odraslih. Za učestalost pojavljivanja korištena je sljedeća klasifikacija: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1\ 000$  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). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava				
	Učestalost				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
<b>Infekcije i infestacije</b>		bronhitis, infekcija gornjih dišnih puteva, sinusitis, infekcija urinarnog trakta, influenza	pneumonija, infekcija dišnog sustava, cistitis, infekcija uha, tonzilitis	infekcija oka, onihomikoza, celulitis, akarodermatitis	
<b>Poremećaji</b>			smanjen broj	agranulocitoza <sup>c</sup> ,	



Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava				
	Učestalost				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
<b>krvi i limfnog sustava</b>			leukocita, trombocitopenija, anemija, snižen hematokrit	neutropenija, povišen broj eozinofila	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>				anafilaktička reakcija, preosjetljivost	
<b>Endokrini poremećaji</b>			hiperprolaktinemija <sup>a</sup>	neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona <sup>c</sup> , prisutnost glukoze u urinu	
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		povećana tjelesna težina, pojačan apetit, smanjena tjelesna težina, smanjen apetit	dijabetes melitus <sup>d</sup> , hiperglikemija, povećan opseg struka, anoreksija, povišeni trigliceridi u krvi	intoksikacija vodom, dijabetička ketoacidoza <sup>c</sup> , hipoglikemija, polidipsija, povišen kolesterol u krvi	hiperinzulinemija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	insomnija <sup>e</sup>	manija, agitacija, depresija, anksioznost	poremećaj spavanja, stanje konfuzije, smanjen libido, anorgazmija, nervoza, noćne more	katatonija, somnambulizam, afektivna tupost <sup>c</sup>	
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	parkinsonizam <sup>b</sup> , akatisija <sup>b</sup> , sedacija/somnolencija, glavobolja	distonija <sup>b</sup> , omaglica, diskinezija <sup>b</sup> , tremor <sup>b</sup>	tardivna diskinezija, konvulzije <sup>e</sup> , sinkopa, psihomotorna hiperaktivnost, posturalna omaglica, poremećaj pozornosti, disartrija, disgeuzija, hipoaestezija, parestezija	maligni neuroleptički sindrom, cerebralna ishemija, neodgovaranje na podražaje <sup>c</sup> , gubitak svijesti, deprimirana razina svijesti <sup>c</sup> , dijabetička koma <sup>c</sup> , poremećaj ravnoteže, nenormalna koordinacija, titubacija glave <sup>c</sup>	
<b>Poremećaji oka</b>		zamagljen vid	fotofobija, konjunktivitis, suho oko	glaukom, poremećaj kretanja očiju <sup>c</sup> , preokretanje očiju <sup>c</sup> , pojačana lakrimacija,	

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava				
	Učestalost				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
				okularna hiperemija	
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>			vertigo, tinitus, bol u uhu		
<b>Srčani poremećaji</b>		atrioventrikularn i blok, poremećaj provođenja, produljenje QT elektrokardiograma, bradikardija, tahikardija	sinusna aritmija, abnormalan elektrokardiogram, palpitacije	atrijska fibrilacija, posturalni ortostatski tahikardijski sindrom <sup>c</sup>	
<b>Krvožilni poremećaji</b>		ortostatska hipotenzija, hipertenzija	hipotenzija	plućna embolija, venska tromboza, ishemija, navale crvenila	
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</b>		faringolaringealna bol, kašalj, nazalna kongestija	dispneja, piskanje, epistaksa	sindrom apneje pri spavanju, hiperventilacija, aspiracijska pneumonija, kongestija dišnih puteva, disfonija	pulmonalna kongestija
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		bol u abdomenu, nelagoda u abdomenu, povraćanje, mučnina, konstipacija, dijareja, dispepsija, suha usta, zubobolja	otečen jezik, gastroenteritis, disfagija, flatulencija	pankreatitis <sup>c</sup> , opstrukcija crijeva, ileus, inkontinencija stolice, fekaloma <sup>c</sup> , heilitis	
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>		povišene transaminaze	povišena gama-glutamilttransferaza, povišeni jetreni enzimi	žutica	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		pruritus, osip	urtikarija, alopecija, ekcem, akne	angioedem, osip prouzročen lijekom <sup>c</sup> , hiperkeratoza, suha koža, eritem, promjena boje kože, seboroični dermatitis, perut	
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog</b>		mišićno-koštana bol, bol u leđima, artralgiya	povišena kreatinfosfokinaza u krvi, mišićni spazam, ukočenost	rabdomioliza <sup>c</sup> , nenormalno držanje <sup>c</sup>	

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava				
	Učestalost				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
tkiva			zglobova, oticanje zglobova, mišićna slabost, bol u vratu		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			urinarna inkontinencija, polakizurija, urinarna retencija, dizurija		
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje				neonatalni sindrom ustezanja lijeka (vidjeti dio 4.6) <sup>c</sup>	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		amenoreja	erektilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije, poremećaj menstruacije <sup>e</sup> , galaktoreja, seksualna disfunkcija, bol u dojkama, nelagoda u dojkama	prijapizam <sup>c</sup> , odgođena menstruacija <sup>c</sup> , ginekomastija, nabreklost dojki, povećanje dojki <sup>c</sup> , iscjedak iz dojki, vaginalni iscjedak	
Opći poremećaji		pireksija, astenija, umor	edem lica, edemi <sup>c</sup> , zimica, povišena tjelesna temperatura, nenormalan hod, žeđ, bol u prsima, nelagoda u prsima, opća slabost	hipotermija <sup>c</sup> , snižena tjelesna temperatura <sup>c</sup> , sindrom ustezanja <sup>c</sup> , induracija <sup>c</sup>	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			pad		

<sup>a</sup> Vidjeti dio 'Hiperprolaktinemija' niže

<sup>b</sup> Vidjeti dio 'Ekstrapiramidalni simptomi' niže

<sup>c</sup> Nije opaženo u kliničkim ispitivanjima s paliperidonom, ali je zabilježeno u primjeni paliperidona nakon stavljanja lijeka u promet

<sup>d</sup> U placebom kontroliranim pivotalnim ispitivanjima, dijabetes melitus je bio prijavljen u 0,05% ispitanika liječenih paliperidonom u usporedbi sa stopom od 0% u placebo skupini. Ukupna incidencija iz svih kliničkih ispitivanja bila je 0,14% u svih ispitanika liječenih paliperidonom

<sup>e</sup> **Insomnija uključuje:** inicijalnu insomniju, srednju insomniju; **konvulzije uključuju:** grand mal konvulzije; **edem uključuje:** generalizirani edem, periferni edem, tjestasti edem. **Menstrualni**

**poremećaj uključuje:** 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. Dodatno, uz iznad navedene nuspojave, slijedeće nuspojave zabilježene su pri uzimanju lijekova s risperidonom te se mogu očekivati uz paliperidon.

**Psihijatrijski poremećaji:** poremećaj hranjenja povezan sa spavanjem

**Poremećaji živčanog sustava:** cerebrovaskularni poremećaj

**Poremećaji oka:** sindrom meke šarenice (intraoperacijski)

**Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja:** krepitacije

**Poremećaji kože i potkožnog tkiva:** Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Ekstrapiramidalni simptomi (EPS)*

U kliničkim ispitivanjima u shizofrenih bolesnika nije utvrđena razlika između placeba i doza od 3 mg i 6 mg paliperidona. Ovisnost EPS o dozi opažena je uz dvije više doze paliperidona (9 mg i 12 mg). U ispitivanjima u bolesnika sa shizoafektivnim poremećajem zapažena je incidencija EPS koja je bila viša u odnosu na placebo u svim doznim skupinama bez jasne povezanosti s dozom.

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 u mirovanju), akatizija (uključuje akatiziju, nemir, hiperkineziju i sindrom nemirnih nogu), diskinezija (diskinezija, mišićni trzaji, koreoatetoza, atetoza 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.

##### *Povećanje tjelesne težine*

U kliničkim ispitivanjima u shizofrenih bolesnika uspoređivani su udjeli ispitanika koji su ispunjavali kriterij povećanja tjelesne težine za  $\geq 7\%$ , pri čemu je otkrivena slična incidencija povećanja tjelesne težine uz paliperidon u dozama 3 mg i 6 mg u usporedbi s placebom, te veća incidencija povećanja tjelesne težine uz paliperidon od 9 mg i 12 mg u usporedbi s placebom.

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika sa shizoafektivnim poremećajem veći je postotak ispitanika na terapiji paliperidonom (5%) imao povećanje tjelesne težine za  $\geq 7\%$  u usporedbi s ispitanicima koji su primali placebo (1%). U ispitivanju koje je obuhvaćalo dvije dozne skupine (vidjeti dio 5.1), povećanje tjelesne težine za  $\geq 7\%$  imalo je 3% ispitanika u skupini koja je primala nižu dozu (3-6 mg), 7% u skupini koja je primala višu dozu (9-12 mg) te 1% u skupini koja je primala placebo.

##### *Hiperprolaktinemija*

U kliničkim ispitivanjima provedenim kod shizofrenije uočeno je povećanje prolaktina u serumu u 67% ispitanika koji su primali paliperidon. Nuspojave koje mogu ukazivati na povećane razine prolaktina (npr. amenoreja, galaktoreja, poremećaj menstruacije, ginekomastija) bile su zabilježene u ukupno 2% ispitanika. Najveće prosječno povećanje koncentracije prolaktina u serumu obično se primijetilo 15. dana liječenja, ali ostalo je iznad početne razine po završetku ispitivanja.

#### 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 slučajeve duboke venske tromboze – nepoznate učestalosti.

Paliperidon je aktivni metabolit risperidona. Sigurnosni profil risperidona može biti primjenjiv.

### Stariji

U ispitivanju provedenom u starijih shizofrenih ispitanika, sigurnosni profil je bio sličan zapaženom i u mlađih ispitanika. Paliperidon nije ispitan u starijih bolesnika s demencijom. U kliničkim ispitivanjima s nekim drugim atipičnim antipsihoticima zabilježen je povećani rizik od smrti i cerebrovaskularnih događaja (vidjeti dio 4.4).

### Pedijatrijska populacija

#### *Sažetak sigurnosnog profila*

U jednom kratkotrajnom i dva duža ispitivanja tableta paliperidona s produljenim oslobađanjem, provedenom u adolescenata dobi od 12 godina i starijih sa shizofrenijom, ukupni sigurnosni profil je bio sličan zapaženom i u odraslih. U združenoj populaciji adolescenata sa shizofrenijom (12 godina i starijih, N = 545) izloženih paliperidonu, učestalost i tip nuspojava bili su slični onima uočenima u odraslih, osim za slijedeće nuspojave koje su prijavljene češće u adolescenata koji uzimaju paliperidon, nego u odraslih koji uzimaju paliperidon (i češće nego za placebo): sedacija/somnolencija, parkinsonizam, povećana tjelesna težina, infekcija gornjih dišnih puteva, akatizija i tremor bili su prijavljeni vrlo često ( $\geq 1/10$ ) u adolescenata; bol u abdomenu, galaktoreja, ginekomastija, akne, disartrija, gastroenteritis, epistaksa, infekcija uha, povišeni trigliceridi u krvi i vrtoglavica bili su prijavljeni često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) u adolescenata.

#### *Ekstrapiramidni simptomi (EPS)*

U kratkotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju fiksne doze u adolescenata, incidencija EPS-a bila je viša nego za placebo za sve doze paliperidona s povećanom učestalošću EPS-a pri višim dozama. U svim ispitivanjima u adolescenata, za svaku od doza paliperidona, EPS je bio češći u adolescenata nego u odraslih.

#### *Povećana tjelesna težina*

U kratkotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju fiksne doze u adolescenata, viši postotak ispitanika liječenih paliperidonom (6-19% ovisno o dozi) imalo je povećanu tjelesnu težinu od  $\geq 7\%$  u usporedbi s ispitanicima koji su primali placebo (2%). Nije bilo jasne uzročne povezanosti. U dugotrajnom 2-godišnjem ispitivanju, u ispitanika koji su bili izloženi paliperidonu i tijekom dvostruko slijepih i tijekom otvorenih ispitivanja prijavili su umjereno dobivanje na tjelesnoj težini (4,9 kg).

U adolescenata, povećana tjelesna težina mora se procijeniti u odnosu na očekivanu uz normalan rast.

#### *Prolaktin*

U otvorenom ispitivanju u trajanju do 2 godine, u kojem su adolescenti sa shizofrenijom liječeni paliperidonom, incidencija povišenih razina prolaktina u serumu pojavila se u 48% žena i 60% muškaraca. Nuspojave koje mogu ukazivati na povišene razine prolaktina (npr. amenoreja, galaktoreja, poremećaj menstruacije, ginekomastija) općenito su bile prijavljene u 9,3% ispitanika.

### 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

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. *Torsade de pointes* i ventrikularna fibrilacija prijavljeni su kod

predoziranja. U slučaju akutnog predoziranja mora se uzeti u obzir mogućnost predoziranja većim brojem lijekova.

Pri procjeni potrebe liječenja i oporavka treba uzeti u obzir produljeno otpuštanje lijeka. 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 kardiovaskularnih funkcija koji treba obuhvatiti i kontinuirano elektrokardiografsko praćenje zbog mogućih aritmija. Hipotenziju i cirkulatorni kolaps treba liječiti odgovarajućim mjerama kao što je intravenska nadoknada tekućine i/ili simpatomimetici. Treba razmotriti primjenu aktivnog ugljena zajedno s laksativom. 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: psiholeptici, drugi antipsihotici, ATK oznaka: N05AX13

Parnido sadrži racemičnu smjesu (+)- i (-)-paliperidona.

#### Mehanizam djelovanja

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

Paliperidon se ne veže na kolinergičke receptore. Iako je paliperidon snažan D<sub>2</sub>-antagonist za koji se smatra da ublažava pozitivne simptome shizofrenije, on manje izaziva katalepsiju i manje utječe na smanjenje motoričke funkcije u odnosu na klasične neuroleptike. Dominantni središnji antagonizam serotonina može umanjiti svojstvo paliperidona da uzrokuje ekstrapiramidne nuspojave.

#### Klinička djelotvornost

##### *Shizofrenija*

Djelotvornost paliperidona u liječenju shizofrenije utvrđena je u tri multicentrična, placebom kontrolirana, dvostruko slijepa ispitivanja u trajanju od 6 tjedana na ispitanicima koji su ispunjavali kriterij DSM-IV za shizofreniju. Doze paliperidona varirale su u ta tri ispitivanja u rasponu od 3 mg do 15 mg jedanput dnevno. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je definirana kao smanjenje rezultata na ljestvici pozitivnih i negativnih simptoma (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale PANSS*) kao što je prikazano u sljedećoj tablici. PANSS je validirani upitnik s više postavki koji se sastoji od 5 čimbenika za procjenu pozitivnih simptoma, negativnih simptoma, dezorganiziranih misli, nekontroliranog neprijateljskog ponašanja/uzbuđenja te anksioznosti/depresije. Sve su se ispitivane doze paliperidona razlikovale od placeba na 4. dan ( $p < 0,05$ ). Unaprijed definirane sekundarne mjere ishoda uključivale su skalu procjene osobnog i društvenog funkcioniranja (engl. *Personal and Social Performance PSP*) i skalu procjene ozbiljnosti kliničkog stanja bolesti (engl. *Clinical Global Impression – severity CGI-S*). U sva tri ispitivanja paliperidon je bio superiorniji na PSP i CGI-S skalama u odnosu na placebo. Djelotvornost je također bila procijenjena izračunom odgovora na terapiju (definiran kao smanjenje u PANSS ukupnom rezultatu  $\geq 30\%$ ) kao sekundarna mjera ishoda.

Ispitivanja kod shizofrenih bolesnika: Skala pozitivnih i negativnih simptoma (PANSS). Ukupan rezultat - promjena od početne do završne vrijednosti - LOCF za klinička ispitivanja R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 i R076477-SCH-305: prema tzv. *Intent-to-Treat Analysis*

	Placebo	Paliperidon	Paliperidon	Paliperidon	Paliperidon
--	---------	-------------	-------------	-------------	-------------



		3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
<b>R076477-SCH-303</b>	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Srednja početna vrijednost (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Srednja vrijednost promjene (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
P vrijednost (spram placeba)			<0,001	<0,001	<0,001
Razlika najmanjih kvadrata (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
<b>R076477-SCH-304</b>	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Srednja početna vrijednost (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Srednja vrijednost promjene (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
P vrijednost (spram placeba)			0,006		<0,001
Razlika najmanjih kvadrata (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
<b>R076477-SCH-305</b>	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Srednja početna vrijednost (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Srednja vrijednost promjene (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
P vrijednost (spram placeba)		<0,001		<0,001	
Razlika najmanjih kvadrata (SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Napomena: Negativna promjena rezultata pokazuje poboljšanje. U sva 3 ispitivanja kao aktivna kontrola bio je uključen olanzapin u dozi od 10 mg. LOCF (engl. *Last observation carried forward*) = vrijednost posljednjeg zapažanja prenesena dalje. Korištena je PANSS ljestvica, verzija 1-7. U ispitivanje R076477-SCH-305 je bila uključena i doza od 15 mg, no rezultati nisu prikazani budući je ta doza iznad maksimalne preporučene dnevne doze od 12 mg.

Ispitivanja kod shizofrenije: Udio ispitanika koji su imali odgovor na liječenje u LOCF završnoj točki u ispitivanjima R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 i R076477-SCH-305: <i>Intent-to-Treat Analysis Set</i>					
	Placebo	Paliperidon 3 mg	Paliperidon 6 mg	Paliperidon 9 mg	Paliperidon 12 mg
<b>R076477-SCH-303</b>					
N	126		123	122	129
Odgovor na liječenje, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Bez odgovora, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
P vrijednost (spram placeba)	--		<0,001	0,001	<0,001
<b>R076477-SCH-304</b>					
N	105		110		111
Odgovor na liječenje, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
Bez odgovora, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)		54 (48,6)
P vrijednost (spram placeba)	--		0,025		0,012
<b>R076477-SCH-305</b>					
N	120	123		123	
Odgovor na liječenje, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)	
Bez odgovora, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)	
P vrijednost (spram placeba)	--	0,001		<0,001	

U dugotrajnom ispitivanju koje je provedeno radi procjene učinka održavanja kontrole simptoma i odgađanja ponovnog nastupa shizofrenije, paliperidon je bio značajno učinkovitiji u usporedbi s placebom. Nakon šestotjednog liječenja akutne epizode i stabilizacije tijekom dodatnih 8 tjedana paliperidonom (doze u rasponu od 3 mg do 15 mg jedanput dnevno) bolesnici su u dvostruko slijepom

ispitivanju randomizirani ili u skupinu koja je dalje primala paliperidon ili u skupinu koja je primala placebo sve dok ne bi ponovo nastupio relaps simptoma shizofrenije. Ispitivanje je zbog djelotvornosti prekinuto ranije pokazujući značajno dulje vrijeme do relapsa bolesti u bolesnika koji su primali paliperidon u usporedbi s placebom ( $p=0,0053$ ).

#### *Shizoafektivni poremećaj*

Djelotvornost paliperidona u akutnom liječenju psihotičnih ili maničnih simptoma shizoafektivnog poremećaja utvrđena je u dva placebo kontrolirana ispitivanja u trajanju od 6 tjedana u odraslih ispitanika koji nisu starije dobi. Uključeni ispitanici su: 1) zadovoljili DSM-IV kriterije za shizoafektivni poremećaj, što je potvrđeno Strukturiranim kliničkim intervjuom za DSM-IV poremećaje, 2) imali skalu pozitivnih i negativnih simptoma (PANSS) ukupnog rezultata od najmanje 60, i 3) imali izražene simptome raspoloženja što je potvrđeno rezultatom od najmanje 16 na Youngovoj ocjenskoj ljestvici za maniju (YMRS) i/ili Hamiltonovoj ocjenskoj ljestvici 21 za depresiju (HAM-D 21). Populacija je uključivala shizoafektivne bipolarnu i depresivne tipove ispitanika. U jednom od ovih ispitivanja djelotvornost je procijenjena u 211 ispitanika koji su primili promjenjive doze paliperidona (3-12 mg jednom dnevno). U drugom ispitivanju, djelotvornost je procijenjena u 203 ispitanika koji su dodijeljeni u jednu od dvije skupine prema jačini doze paliperidona: 6 mg s mogućnošću smanjenja na 3 mg ( $n=105$ ) ili 12 mg s mogućnošću smanjenja na 9 mg ( $n=98$ ), jednom dnevno. Oba ispitivanja su uključivala ispitanike koji su paliperidon primili bilo kao monoterapiju bilo u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja i/ili antidepresivima. Doziranje je bilo ujutro bez obzira na jelo. Djelotvornost je procijenjena uz upotrebu PANSS ljestvice.

U 6. tjednu ispitivanja, u skupini s fleksibilnim doziranjem paliperidona (doziranje u rasponu 3 i 12 mg/dnevno, srednja modalna doza od 8,6 mg/danu) i skupini s većom dozom paliperidona u ispitivanju 2 doze lijeka (12 mg dnevno s mogućnošću smanjenja na 9 mg dnevno), obje su skupine bile superiornije spram placeba prema rezultatu PANSS ljestvice. U skupini koja je liječena nižom dozom u ispitivanju 2 doze (6 mg/dan s mogućnošću smanjenja na 3 mg/dan), paliperidon se nije statistički razlikovao od placeba mjereno PANSS. Svega nekoliko ispitanika je primilo dozu od 3 mg u oba ispitivanja i djelotvornost ove doze se nije mogla ustanoviti. Statistički superiorna poboljšanja maničnih simptoma mjereno po YMRS (ljestvica sekundarne djelotvornosti) primijećena su u bolesnika u ispitivanju s fleksibilnom dozom i višom dozom paliperidona u drugom ispitivanju.

Ako se uzmu u obzir rezultati oba ispitivanja (udruženi podaci ispitivanja), paliperidon je poboljšao psihotične i manične simptome shizoafektivnog poremećaja na kraju ispitivanja u odnosu na placebo kada je primijenjen bilo kao monoterapija ili u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja i/ili antidepresivima. Međutim, cjelokupna veličina učinka na PANSS i YMRS primijećena kod monoterapije je veća nego ona primijećena kod istodobno primijenjenih antidepresiva i/ili stabilizatora raspoloženja. Nadalje, u ukupnoj populaciji paliperidon nije bio učinkovit s obzirom na psihotične simptome u bolesnika koji su istodobno primali stabilizatore raspoloženja i antidepresive, ali ova je populacija bila mala (30 ispitanika s terapijskim odgovorom u skupini s paliperidonom i 20 ispitanika s terapijskim odgovorom u placebo skupini). Osim toga, u ispitivanju SCA-3001 u ITT populaciji učinak na psihotične simptome mjereno PANSS skalom bio je manje izražen te nije dosezao statističku značajnost u bolesnika koji su istodobno primali stabilizatore raspoloženja i/ili antidepresive. Učinak paliperidona na depresivne simptome nije pokazan u ovim ispitivanjima, ali je bio pokazan u dugotrajnom ispitivanju s dugodjelujućom formulacijom paliperidona u obliku injekcije (opisano niže u ovom poglavlju).

Pregled populacijskih podskupina nije otkrio ni jedan dokaz različitog odgovora na temelju spola, godina ili zemljopisne regije. Nije bilo dovoljno podataka za istraživanje različite djelotvornosti vezane uz rasu. Djelotvornost je također bila procijenjena izračunom odgovora na terapiju (definirana kao smanjenje u PANSS ukupnom rezultatu  $\geq 30\%$  i CGI-C rezultat  $\leq 2$ ) kao sekundarna mjera ishoda.

Ispitivanja shizoafektivnog poremećaja: Parametar primarne djelotvornosti, promjena u ukupnom PANSS zbroju od osnovne početne vrijednosti za klinička ispitivanja R076477-SCA-3001 i R076477-SCA-3002: tzv. analiza podataka bolesnika s namjerom liječenja (engl. <i>Intent-to-Treat Analysis Set</i> )				
	Placebo	Paliperidon niža doza (3-6 mg)	Paliperidon viša doza (9-12 mg)	Paliperidon fleksibilna doza (3-12 mg)
<b>R076477-SCA-3001</b>	(N=107)	(N=105)	(N=98)	
Srednja početna vrijednost (SD)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Srednja vrijednost promjene (SD)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
P vrijednost (spram placeba)		0,187	0,003	
Razlika najmanjih kvadrata (SE)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
<b>R076477-SCA-3002</b>	(N=93)			(N=211)
Srednja početna vrijednost (SD)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Srednja vrijednost promjene (SD)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
P vrijednost (spram placeba)				<0,001
Razlika najmanjih kvadrata (SE)				-13,5 (2,63)

Napomena: Negativna promjena u rezultatu indicira poboljšanje. LOCF = (engl. *last observation carried forward*) metoda prijenosa vrijednosti posljednjeg zapažanja dalje.

Ispitivanja shizoafektivnog poremećaja: Sekundarni parametar djelotvornosti, udio ispitanika koji su imali odgovor na liječenje u LOCF završnoj točki: ispitivanja R076477-SCA-3001 i R076477-SCA-3002: tzv. <i>Intent-to-Treat Analysis Set</i>				
	Placebo	Paliperidon niža doza (3-6 mg)	Paliperidon viša doza (9-12 mg)	Paliperidon fleksibilna doza (3-12 mg)
<b>R076477-SCA-3001</b>				
N	107	104	98	
Odgovor na liječenje, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Bez odgovora, n(%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
P vrijednost (spram placeba)	--	0,008	0,001	
<b>R076477-SCA-3002</b>				
N	93			210
Odgovor na liječenje, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Bez odgovora, n(%)	67 (72,0)			125 (59,5)
P vrijednost (spram placeba)	--			0,046

Odgovor je definiran kao smanjenje u odnosu na početnu vrijednost u PANSS ukupnom rezultatu  $\geq 30\%$  i CGI-C rezultat  $\leq 2$

U dugotrajnom ispitivanju dizajniranom za procjenu održavanja učinka, dugodjelujuća formulacija paliperidona u obliku injekcije bila je značajno učinkovitija od placeba u održavanju kontrole simptoma i odgađanju relapsa psihotičnih, maničnih i depresivnih simptoma shizoafektivnog poremećaja. Nakon 13 tjedana uspješnog liječenja akutne psihotične epizode ili epizode poremećaja raspoloženja, te nakon stabilizacije tijekom dodatnih 12 tjedana s dugodjelujućom formulacijom paliperidona u obliku injekcije (doze u rasponu od 50 do 150 mg), bolesnici su nastavili u 15-mjesečni dvostruko slijepi period ispitivanja prevencije relapsa, gdje su randomizirani bilo u skupinu koja je nastavila s primjenom dugodjelujuće formulacije paliperidona u obliku injekcije ili u skupinu s placebo, do relapsa shizoafektivnih simptoma. Ispitivanje je pokazalo značajno duže vrijeme do relapsa u bolesnika koji su liječeni s dugodjelujućom formulacijom paliperidona u obliku injekcije u odnosu na placebo ( $p < 0,001$ ).

#### Pedijatrijska populacija

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

**Djelotvornost paliperidona u liječenju shizofrenije u adolescenata dobi između 12 i 14 godina nije ustanovljena.**

Djelotvornost paliperidona u adolescenata sa shizofrenijom (paliperidon N = 149, placebo N = 51) bila je ispitana u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 6 tjedana s dizajnom skupine koja je liječena fiksnom dozom temeljenom na tjelesnoj težini u rasponu doza od 1,5 mg/dan do 12 mg/dan. Ispitanici su imali 12-17 godina i zadovoljili su DSM-IV kriterije za shizofreniju. Djelotvornost je procijenjena koristeći PANSS. U adolescentskih ispitanika sa shizofrenijom ispitivanje je pokazalo djelotvornost paliperidona u skupini koja je primala srednju dozu lijeka. Sekundarna analiza po dozi pokazala je djelotvornost za doze od 3 mg, 6 mg i 12 mg primijenjene jedanput na dan.

Ispitivanje shizofrenije u adolescenata: R076477-PSZ-3001: analiza podataka bolesnika s namjerom liječenja (tzv. <i>Intent-to-Treat Analysis Set</i> ) u 6-tjednom placebo kontroliranom ispitivanju s fiksnom dozom. Promjena LOCF završne vrijednosti u odnosu na početnu				
	Placebo N=51	Paliperidon niska doza 1,5 mg N=54	Paliperidon srednja doza 3 ili 6 mg* N=48	Paliperidon visoka doza 6 ili 12 mg** N=47
<b>Promjena PANSS rezultata</b>				
Srednja početna vrijednost (SD)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Srednja vrijednost promjene (SD)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
P vrijednost (spram placeba)		0,508	0,006	0,086
Razlika LS srednjih vrijednosti (SE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
<b>Analiza odgovora</b>				
Odgovor na liječenje, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Bez odgovora, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
P vrijednost (spram placeba)		0,479	0,001	0,043

Odgovor je definiran kao smanjenje u odnosu na početnu vrijednost u PANSS ukupnom rezultatu  $\geq 20\%$

Napomena: Negativna promjena rezultata ukazuje na poboljšanje. LOCF = (engl. *last observation carried forward*) metoda prijenosa vrijednosti posljednjeg zapažanja dalje.

\* Skupina srednje doze: 3 mg za ispitanike < 51 kg, 6 mg za ispitanike  $\geq 51$  kg

\*\* Skupina visoke doze: 6 mg za ispitanike < 51 kg, 12 mg za ispitanike  $\geq 51$  kg

Djelotvornost paliperidona u fleksibilnom rasponu doza od 3 mg/dan do 9 mg/dan u ispitanika adolescenata (12 godina i starijih) sa shizofrenijom (paliperidon N = 112, aripiprazol N = 114) također je bila procijenjena u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s aktivnom kontrolom koje je uključilo 8-tjednu, dvostruko slijepu akutnu fazu i 18-tjednu, dvostruko slijepu fazu održavanja. Promjene ukupnog PANSS zbroja u odnosu na početne u 8. tjednu i 26. tjednu bile su slične u skupinama liječenima paliperidonom i aripiprazolom. Dodatno, razlika postotka bolesnika koji su pokazali poboljšanja ukupnog PANSS zbroja  $\geq 20\%$  u 26. tjednu za dvije liječene skupine bila je slična.

Ispitivanje shizofrenije u adolescenata: R076477-PSZ-3003: analiza podataka bolesnika s namjerom liječenja u 26-tjednom aktivno kontroliranom ispitivanju s fleksibilnom dozom. Promjena LOCF ishoda u odnosu na početnu vrijednost.		
	Paliperidon 3-9 mg N=112	Aripiprazol 5-15 mg N=114
<b>Promjena PANSS rezultata 8 tjedana, akutni ishod</b>		
Srednja početna vrijednost (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Srednja vrijednost promjene (SD)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
P vrijednost (spram aripiprazola)	0,935	
Razlika LS srednjih vrijednosti (SE)	0,1 (1,83)	
<b>Promjena PANSS rezultata</b>		

<b>Ishod nakon 26 tjedana</b>		
Srednja početna vrijednost (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Srednja vrijednost promjene (SD)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
P vrijednost (spram aripiprazola)	0,877	
Razlika LS srednjih vrijednosti (SE)	-0,3 (2,20)	
<b>Analiza ispitanika u 26 tjedana</b>		
Odgovor na liječenje, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Bez odgovora, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
P vrijednost (spram aripiprazola)	0,444	

Odgovor je definiran kao smanjenje u odnosu na početnu vrijednost u PANSS ukupnom rezultatu  $\geq 20\%$   
 Napomena: Negativna promjena rezultata ukazuje na poboljšanje. LOCF = (engl. *last observation carried forward*) metoda prijenosa vrijednosti posljednjeg zapažanja dalje.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika paliperidona slijedom uzimanja paliperidona proporcionalna je dozi unutar dostupnog raspona doza.

### Apsorpcija

Nakon primjene jedne doze, paliperidon razvija postupnu uzlaznu brzinu otpuštanja, omogućavajući da koncentracije paliperidona u plazmi postupno rastu sve dok ne ostvare vršnu koncentraciju u plazmi ( $C_{max}$ ) otprilike 24 sata nakon uzimanja. Uz jednu dozu paliperidona dnevno, stanje dinamičke ravnoteže koncentracija paliperidona u većine ispitanika doseže unutar 4 do 5 dana uzimanja lijeka.

Paliperidon je aktivni metabolit risperidona. Svojstva otpuštanja paliperidona s produljenim oslobađanjem rezultiraju minimalnim fluktuacijama vršnih koncentracija u usporedbi s onima koje su uočene kod risperidona s trenutnim oslobađanjem (indeks fluktuacije 38% naspram 125%).

Apsolutna bioraspoloživost paliperidona pri peroralnoj primjeni nakon uzimanja iznosi 28% (90% CI od 23-33%).

Primjena paliperidon tableta s produljenim oslobađanjem uz standardni visokokalorični obrok s velikim udjelom masnoća povećava  $C_{max}$  i AUC paliperidona za do 50-60% u usporedbi s uzimanjem lijeka natašte.

### Distribucija

Paliperidon se distribuira vrlo brzo. Prividni volumen raspodjele je 487 l. Vežanje paliperidona na proteine plazme iznosi 74%. Pretežno se veže na  $\alpha$ 1-kiseli glikoprotein i albumin.

### Biotransformacija i eliminacija

Tjedan dana po uzimanju jedne oralne doze 1 mg  $^{14}C$ -paliperidona s trenutnim oslobađanjem, 59% doze izlučeno je u urinu u nepromijenjenom obliku, što upućuje na činjenicu da se paliperidon ne metabolizira u velikoj mjeri u jetri. Otprilike 80% primijenjene radioaktivne doze pronađeno je u urinu i 11% u fecesu. *In vivo* su utvrđena četiri metabolička puta, od kojih nijednim nije prošlo više od 6,5% doze: dealkilacija, hidrosilacija, dehidrogenacija i razgradnja benzisoksazola. Iako *in vitro* ispitivanja upućuju na to da CYP2D6 i CYP3A4 sudjeluju u metabolizmu paliperidona, ne postoje *in vivo* dokazi da ti izoenzimi imaju važnu ulogu u metabolizmu paliperidona. Analiza populacijske farmakokinetike nije pokazala zamjetnu razliku u prividnom klirensu paliperidona nakon primjene 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 izozimi citokroma P450, uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1 CYP3A4 i CYP3A5. Terminalni poluvijek eliminacije paliperidona iznosi oko 23 sata.

*In vitro* ispitivanja pokazala su kako je paliperidon P-gp supstrat i slabi inhibitor P-gp-a u visokim koncentracijama. *In vivo* podaci nisu dostupni i nije poznata klinička relevantnost.



### Posebne populacije

#### Oštećenje funkcije jetre

Paliperidon se u jetri ne metabolizira u velikoj mjeri. U ispitivanjima na ispitanicima s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B) koncentracije slobodnog paliperidona u plazmi bile su slične onima u zdravih ispitanika. Nema dostupnih podataka za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Eliminacija paliperidona smanjuje se ako je smanjena funkcija bubrega. Ukupni klirens paliperidona je smanjen u ispitanika sa smanjenom bubrežnom funkcijom za 32% u slučaju blagog (klirens kreatinina [CrCl] = 50 do < 80 ml/min), 64% kod umjerenog (CrCl = 30 do < 50 ml/min) i 71% kod teškog (CrCl = < 30 ml/min) oštećenja funkcije bubrega. Prosječan poluvijek uklanjanja paliperidona je bio 24, 40 i 51 sat u ispitanika s blagim, umjerenim i ozbiljnim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s 23 sata u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom (CrCl ≥ 80 ml/min).

#### Starije osobe

Podaci iz farmakokinetičkih ispitivanja na starijim ispitanicima (≥ 65 godina života, n = 26) ukazuju na to da je prividni klirens u stanju dinamičke ravnoteže paliperidona nakon uzimanja paliperidona bio 20% niži nego u drugih odraslih ispitanika (18-45 godina, n = 28). Međutim, značajan utjecaj dobi u analizi populacijske farmakokinetike koja je uključivala shizofrene bolesnike nije uočen nakon korekcije smanjivanja CrCl-a prema dobi.

#### Adolescenti

Sistemska izloženost paliperidonu u ispitanika adolescenata (od 15 godina i starijih) bila je usporediva s onom u odraslih. U adolescenata težine < 51 kg, bila je zapažena 23% veća izloženost nego u adolescenata težine ≥ 51 kg. Sama dob nije utjecala na izloženost paliperidonu.

#### Rasa

Analiza populacijske farmakokinetike nije ukazala na s rasom povezane razlike u farmakokinetici paliperidona nakon njegove primjene.

#### Spol

Prividni klirens paliperidona nakon uzimanja paliperidona je otprilike 19% niži u žena nego u muškaraca. Ta se razlika može objasniti razlikama u nemasnoj tjelesnoj masi i klirensu keratinina u žena i muškaraca.

#### Pušački status

Na temelju *in vitro* ispitivanja u kojima su korišteni enzimi ljudske jetre, paliperidon nije supstrat za CYP1A2; pušenje, stoga, ne bi trebalo utjecati na farmakokinetiku paliperidona. Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala nešto nižu izloženost paliperidonu u pušača u usporedbi s nepušačima. Međutim, ta razlika vjerojatno nije klinički relevantna.

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

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza paliperidona na štakorima i psima pokazala su pretežno farmakološke učinke, poput sedacije i promjena na mliječnim žlijezdama i genitalijama izazvane prolaktinom. Paliperidon nije imao teratogene učinke na štakore i zečeve. U ispitivanjima reprodukcije na štakorima s peroralno primijenjenim risperidonom koji se u velikoj mjeri pretvara u paliperidon i u štakora i u ljudi, uočeni su negativni učinci na porođajnu težinu i preživljavanje potomaka. Drugi antagonisti dopamina koji se daju skotnim životinjama imali su negativne učinke na učenje i razvoj motorike u potomaka. Paliperidon nije bio genotoksičan u nizu ispitivanja. U ispitivanjima kancerogenosti nakon peroralne primjene risperidona na štakorima i miševima uočena su povećanja adenoma hipofize (miševi), adenoma gušterače (štakor) i adenoma mliječnih žlijezda (objiju vrsta). Ti se tumori mogu povezati s produljenim antagonizmom dopamin D2 receptora i hiperprolaktinijom. Značaj ovih tumorskih nalaza u glodavaca u smislu rizika za ljude nije poznat.



U 7-tjednom ispitivanju toksičnosti u mladunčadi štakora, doze paliperidona primijenjene peroralno do 2,5 mg/kg/dan, koje odgovaraju izloženosti približno jednakoj kliničkoj izloženosti temeljeno na AUC, nisu zapaženi učinci na rast, spolno sazrijevanje i reproduktivnu sposobnost. Paliperidon nije oštetio neurobihevioralni razvoj u mužjaka pri dozama do 2,5 mg/kg/dan. Pri dozama od 2,5 mg/kg/dan u ženki bio je zapažen učinak na učenje i pamćenje. Ovaj učinak nije bio zapažen nakon prekida liječenja. U 40-tjednom ispitivanju toksičnosti u mladunčadi pasa s peroralnim dozama risperidona (koji se ekstenzivno pretvara u paliperidon) do 5 mg/kg/dan, učinci na spolno sazrijevanje, rast dugih kostiju i mineralnu gustoću femura bili su zapaženi u vidu 3 puta kliničke izloženosti temeljno na AUC.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

makrogol 200 000  
makrogol 7 000 000  
makrogol 4000  
butilhidroksitoluen  
povidon  
natrijev klorid  
celuloza, mikrokristalična  
magnezijev stearat  
željezov oksid, crveni (E172)  
hidroksipropilceluloza  
celulozaacetat

#### Ovojnica

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
talk  
propilenglikol  
željezov oksid, žuti (E172) – *samo za 6 mg tablete*  
željezov oksid, crveni (E172) – *samo za 9 mg tablete*

#### Tinta za označavanje

šelak  
željezov oksid, crni (E172)  
propilenglikol

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

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

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blistar (OPA/Al/PVC//Al): 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tableta s produljenim oslobađanjem, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

Parnido 3 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-872139233

Parnido 6 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-059977329

Parnido 9 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-340571050

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

Datum prvog odobrenja: 13. travnja 2018.

Datum obnove odobrenja: 18. lipnja 2024.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

18. lipnja 2024.