

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Parnido 3 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Parnido 6 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Parnido 9 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

3 mg: Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 3 mg paliperidona.

6 mg: Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 6 mg paliperidona.

9 mg: Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 9 mg paliperidona.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 15,7 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

3 mg: bele do sivkasto bele okrogle izbočene filmsko obložene tablete z morebitno neravno površino in vtisnjeno oznako P3 na eni strani tablete. Premer: približno 9 mm.

6 mg: rjavkasto rumene, okrogle, izbočene filmsko obložene tablete z morebitno neravno površino in vtisnjeno oznako P6 na eni strani tablete. Premer: približno 9 mm.

9 mg: umazano rožnate, okrogle, izbočene filmsko obložene tablete z morebitno neravno površino in vtisnjeno oznako P9 na eni strani tablete. Premer: približno 9 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Parnido je indicirano za zdravljenje shizofrenije pri odraslih in mladostnikih, starih 15 let in več.

Zdravilo Parnido je indicirano za zdravljenje shizoafektivne motnje pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Shizofrenija (odrasli)

Pri zdravljenju shizofrenije pri odraslih je priporočen odmerek zdravila Parnido 6 mg enkrat na dan zjutraj. Titracija začetnega odmerka ni potrebna. Nekaterim bolnikom lahko pomagajo tudi manjši ali večji odmerki, v razponu priporočenih odmerkov od 3 mg do 12 mg enkrat na dan. Če je potrebno prilagajanje odmerka, ga lahko opravite šele po ponovni klinični oceni bolnikovega stanja. Kadar je indicirano povečanje odmerka, je priporočeno povečevanje po 3 mg na dan, v intervalih, daljših od 5 dni.

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Shizoafektivna motnja (odrasli)

Pri zdravljenju shizoafektivne motnje pri odraslih je priporočeni odmerek zdravila Parnido 6 mg enkrat na dan zjutraj. Titracija začetnega odmerka ni potrebna. Nekaterim bolnikom lahko pomagajo tudi večji odmerki, v razponu priporočenih odmerkov od 6 mg do 12 mg enkrat na dan. Če je potrebno prilagajanje odmerka, ga lahko opravite šele po ponovni klinični oceni bolnikovega stanja. Kadar je indicirano povečanje odmerka, je priporočeno povečevanje po 3 mg na dan, v intervalih, daljših od 4 dni.

Prehod na drugo antipsihotično zdravilo

Ni sistematično zbranih podatkov, ki bi posebej obravnavali prehod bolnika z zdravila Parnido na druga antipsihotična zdravila. Zaradi različnih farmakodinamičnih in farmakokinetičnih profilov antipsihotičnih zdravil je zdravniški nadzor pri prehodu bolnika na drug antipsihotik medicinsko upravičen.

Starejši

Priporočila za odmerjanje zdravila pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (≥ 80 ml/min) so sicer enaka kot za odrasle z normalnim delovanjem ledvic, ker pa imajo lahko starejši bolniki zmanjšano delovanje ledvic, bo pri njih morda treba prilagoditi odmerek glede na delovanje bolnikovih ledvic (glejte poglavje Okvara ledvic). Zdravilo Parnido uporabljajte previdno pri starejših bolnikih z demenco in z dejavniki tveganja za možgansko kap (glejte poglavje 4.4). Varnosti in učinkovitosti zdravila Parnido pri bolnikih s shizoafektivno motnjo, starih > 65 let, niso ugotavljali.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni potrebno prilagajanje odmerka. Ker paliperidona niso proučevali pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, priporočamo pri njih previdnost.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 50 do < 80 ml/min) je priporočeni začetni odmerek zdravila Parnido 3 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko poveča na 6 mg enkrat na dan glede na klinični odziv in prenašanje zdravila.

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 10 do < 50 ml/min) je priporočeni začetni odmerek paliperidona 3 mg vsak drug dan. Odmerek se lahko poveča na 3 mg enkrat na dan po ponovni klinični oceni bolnikovega stanja. Ker paliperidona niso proučevali pri bolnikih z očistkom kreatinina pod 10 ml/min, pri njih ne priporočamo njegove uporabe.

Pediatrska populacija

Shizofrenija: Pri zdravljenju shizofrenije pri mladostnikih, starih 15 let in več, je priporočeni začetni odmerek zdravila Parnido 3 mg enkrat na dan zjutraj.

Mladostniki s telesno maso < 51 kg: največji priporočeni dnevni odmerek zdravila Parnido je 6 mg.

Mladostniki s telesno maso ≥ 51 kg: največji priporočeni dnevni odmerek zdravila Parnido je 12 mg.

Če je potrebno prilagajanje odmerka, ga lahko opravite šele po ponovni klinični oceni, glede na potrebe posameznega bolnika. Kadar je indicirano povečanje odmerka, je priporočeno povečevanje po 3 mg na dan, v intervalih po 5 dni ali več. Varnost in učinkovitost paliperidona pri zdravljenju shizofrenije pri mladostnikih, starih med 12 in 14 let nista bili dokazani. Trenutno dostopni podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, vendar priporočil za odmerjanje ne moremo podati. Smotrne uporabe zdravila Parnido pri otrocih, mlajših od 12 let, ni.

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Shizoafektivna motnja: Varnost in učinkovitost paliperidona pri zdravljenju shizoafektivne motnje pri bolnikih, starih od 12 do 17 let nista bili preučevani ali dokazani. Smotne uporabe zdravila Parnido pri otrocih, mlajših od 12 let, ni.

Druge posebne populacije

Prilagajanje odmerka zdravila Parnido glede na spol, raso ali kajenje ni potrebno.

Način uporabe

Zdravilo Parnido je namenjeno peroralni uporabi. Tableto naj bolnik pogoltne celo s tekočino in je ne sme žvečiti, razdeliti ali zdrobiti. Učinkovina se nahaja v ovojnici, ki se ne absorbira in omogoča sproščanje učinkovine z nadzorovano hitrostjo. Ovojnica tablete in netopne sestavine iz jedra tablete se izločijo iz telesa. Bolnika naj torej ne skrbi, če v blatu občasno opazi nekaj podobnega tableti.

Uporaba zdravila Parnido mora biti standardizirana glede na uživanje hrane (glejte poglavje 5.2). Bolniku naročite, naj zdravilo Parnido jemlje bodisi vedno na tešče ali pa vedno z zajtrkom in naj ne spreminja načina jemanja, to je naj zdravila ne jemlje enkrat na tešče in enkrat z zajtrkom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, risperidon ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnike s shizoafektivno motnjo, ki prejemajo paliperidon, je treba skrbno spremljati, ker pri njih lahko pride do prehoda iz maničnih v depresivne simptome.

Interval QT

Pri predpisovanju paliperidona bolnikom z znano srčnožilno boleznijo ali s podaljšanjem intervala QT v družinski anamnezi ter pri njegovi sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki tudi podaljšajo interval QT, je potrebna je previdnost.

Nevroleptični maligni sindrom

Poročali so, da se pri uporabi paliperidona lahko pojavi nevroleptični maligni sindrom (NMS), za katerega so značilni hipertermija, mišična rigidnost, avtonomna nestabilnost, spremenjeno stanje zavesti in zvišana serumska koncentracija kreatin fosfokinaze. Dodatna klinična znaka sta lahko še mioglobinurija (rabdomioliza) in akutna ledvična odpoved. Če se pri bolniku pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na NMS, je treba ukiniti vse antipsihotike, vključno s paliperidonom.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidni simptomi

Zdravila z antagonističnim delovanjem na dopaminske receptorje so lahko povezana z nastankom tardivne diskinezije, za katero so značilni ritmični nehotni zgibki, predvsem jezika in/ali obraza. Če se pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisliti o ukinitvi vseh antipsihotikov, vključno s paliperidonom.

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo psihostimulanse (npr. metilfenidat) in paliperidon je potrebna previdnost, ker se ob prilagajanju enega ali obeh zdravil lahko pojavijo ekstrapiramidni simptomi. Priporočljiva je postopna ukinitvev zdravljenja s stimulansi (glejte poglavje 4.5).

Levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza

Pri uporabi antipsihotikov, vključno s paliperidonom, so poročali o primerih levkopenije, nevtropenije in agranulocitoze. O agranulocitozi so v obdobju po pridobitvi dovoljenja za promet poročali zelo redko (< 1/10 000 bolnikov). Bolnike, ki so že imeli klinično pomembno nizko število levkocitov (WBC) ali z zdravilom izzvano levkopenijo/nevtropenijo je treba skrbno spremljati prve mesece

PI_Text052181_2		Page 4 of 25
-----------------	--	-----------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zdravljenja. Ob pojavu prvih znakov klinično pomembnega zmanjšanja števila levkocitov in odsotnosti drugih vzročnih dejavnikov, je treba zdravljenje s paliperidonom ukiniti. Pri bolnikih s klinično pomembno nevtropenijo je treba skrbno spremljati pojav zvišane telesne temperature ali drugih simptomov in znakov okužbe in jih zdraviti takoj, ko se pojavijo. Pri bolnikih s hudo nevtropenijo (absolutno število nevtrofilcev $< 1 \times 10^9/l$) je potrebno zdravljenje s paliperidonom ukiniti in spremljati število levkocitov do normalizacije.

Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Med zdravljenjem s paliperidonom so poročali o hiperglikemiji, sladkorni bolezni in poslabšanju sladkorne bolezni. V nekaterih primerih so poročali o predhodnem zvečanju telesne mase kot o možnem dejavniku tveganja. O povezavi s ketoacidozo so poročali zelo redko in redko o povezavi z diabetično komo. Priporoča se ustrezno klinično spremljanje v skladu z znanimi priporočili za antipsihotike. Bolnike, zdravljen s katerim koli atipičnim antipsihotikom, vključno s paliperidonom, moramo opazovati zaradi možnosti pojava simptomov hiperglikemije (kot so polidipsija, poliurija, polifagija in šibkost) ter redno spremljati bolnike s sladkorno boleznijo zaradi možnosti poslabšanja nadzora koncentracije glukoze v krvi.

Zvečanje telesne mase

Pri uporabi paliperidona so poročali o pomembnem zvečanju telesne mase. Telesno maso je treba redno spremljati.

Hiperprolaktinemija

Študije tkivnih kultur so pokazale, da prolaktin lahko spodbuja celično rast v tumorjih dojke pri ljudeh. Čeprav v kliničnih in epidemioloških študijah še niso ugotovili jasne povezave z uporabo antipsihotikov, pri bolnikih z ustrezno anamnezo priporočamo previdnost. Pri bolnikih z morebitnimi od prolaktina odvisnimi tumorji je treba paliperidon uporabljati previdno.

Ortostatska hipotenzija

Paliperidon lahko pri nekaterih bolnikih povzroči ortostatsko hipotenzijo, ker zavira adrenergične receptorje alfa.

Po zbranih podatkih iz treh s placebom kontroliranih 6-tedenskih preizkušanj s stalnimi odmerki paliperidona (3, 6, 9 in 12 mg) je ortostatsko hipotenzijo prijavilo 2,5 % preiskovancev, zdravljenih s paliperidonom, v primerjavi z 0,8 % preiskovancev, zdravljenih s placebom. Paliperidon je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano srčnožilno boleznijo (npr. srčno popuščanje, miokardni infarkt ali ishemija, motnje prevajanja), z možganskožilnimi boleznimi ali s stanji, ki povečajo nagnjenost bolnika k hipotenziji (npr. dehidracija in hipovolemija).

Epileptični napadi

Paliperidon je treba uporabljati previdno pri bolnikih z epileptičnimi napadi v pretekli anamnezi ali z drugimi stanji, ki lahko znižajo prag za epileptični napad.

Možnost obstrukcije prebavil

Ker se tablete zdravila Parnido ne morejo deformirati in bistveno ne spremenijo svoje oblike v prebavilih, zdravila Parnido načeloma ne bi smeli uporabljati pri bolnikih z obstoječo hudo zožitvijo prebavne cevi (patološko ali iatrogeno) ali pri bolnikih z disfagijo ali z večjimi težavami pri požiranju tablet. Pri bolnikih z znano strikturo v prebavilih so namreč v redkih primerih poročali o obstruktivnih simptomih v povezavi z zaužitjem zdravil v formulacijah z nadzorovanim sproščanjem, ki se ne morejo deformirati. Zaradi odmerne oblike z nadzorovanim sproščanjem smete zdravilo Parnido uporabljati le pri bolnikih, ki lahko pogoltnejo celo tableto.

Stanja s skrajšanim časom prehoda skozi prebavila

PI_Text052181_2		Page 5 of 25
-----------------	--	-----------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Stanja s skrajšanim časom prehoda skozi prebavila, npr. bolezni, združene s hudo kronično drisko, lahko povzročijo zmanjšano absorpcijo paliperidona.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je plazemska koncentracija paliperidona povečana, zato je lahko pri nekaterih od njih potrebna prilagoditev odmerjanja (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Za bolnike z očistkom kreatinina, manjšim od 10 ml/min ni podatkov. Paliperidon se ne sme uporabljati pri bolnikih z očistkom kreatinina, manjšim od 10 ml/min.

Okvara jeter

Za bolnike s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) ni podatkov. Kadar pri njih uporabljate paliperidon, je priporočljiva previdnost.

Starejši bolniki z demenco

Paliperidona niso proučevali pri starejših bolnikih z demenco. Izkušnje z risperidonom veljajo tudi za paliperidon.

Celokupna smrtnost

V metaanalizi 17 kontroliranih kliničnih preizkušanj so pri starejših bolnikih z demenco, zdravljenih z drugimi atipičnimi antipsihotiki, vključno z risperidonom, aripiprazolom, olanzapinom in kvetiapinom ugotovili povečano tveganje smrtnosti v primerjavi s placebom. Smrtnost pri bolnikih, zdravljenih z risperidonom, je bila 4 %, v primerjavi s 3,1 % pri placebo.

Možganskožilni neželeni učinki

V randomiziranih, s placebom kontroliranih kliničnih preizkušanjih so pri skupini bolnikov z demenco ugotovili približno za 3-krat povečano tveganje za možganskožilne neželene učinke pri nekaterih atipičnih antipsihotikih, vključno z risperidonom, aripiprazolom in olanzapinom. Mehanizem nastanka tega povečanega tveganja ni znan. Paliperidon uporabljajte previdno pri starejših bolnikih z demenco in dejavniki tveganja za možgansko kap.

Parkinsonova bolezen in demenca z Lewyevimi telesci

Zdravnik mora pretehtati tveganja in koristi predpisovanja paliperidona bolnikom s Parkinsonovo boleznijo ali demenco z Lewyevimi telesci (DLB), ker imata obe skupini lahko povečano tveganje za pojav nevroleptičnega malignega sindroma in tudi povečano občutljivost na antipsihotike. Poleg ekstrapiramidnih simptomov lahko med znake povečane občutljivosti sodijo zmedenost, otopelost in nestabilna drža s pogostimi padci.

Priapizem

Poročali so, da antipsihotiki z zaviralnim delovanjem na adrenergične receptorje alfa (vključno z risperidonom) povzročajo priapizem. O pojavu priapizma so poročali tudi v obdobju trženja paliperidona. Paliperidon je aktivni presnovek risperidona. Bolnike je treba poučiti, da poiščejo zdravniško pomoč, če priapizem ne izzveni v 3–4 urah.

Uravnavanje telesne temperature

Antipsihotikom pripisujejo motnje v sposobnosti telesa, da zmanjša temperaturo jedra. Pri predpisovanju paliperidona bolnikom, ki se bodo lahko znašli v okoliščinah, ko se zviša temperatura jedra, npr. naporna telesna vadba, izpostavljenost skrajni toploti, sočasno prejetje zdravil z antiholinergičnim delovanjem ali dehidracija, svetujemo ustrezno previdnost.

Venski trombembolizem

Pri bolnikih, ki so jemali antipsihotike, so poročali o pojavu venskega trombembolizma (VTE- venous thromboembolism). Bolniki, ki jemljejo antipsihotike, imajo pogosto pridobljene dejavnike tveganja

PI_Text052181_2		Page 6 of 25
-----------------	--	-----------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

za VTE. Zato je pred in med zdravljenjem s paliperidonom treba preveriti vse dejavnike tveganja za VTE in uvesti preventivne ukrepe.

Antiemetično delovanje

V predkliničnih študijah s paliperidonom so opazili antiemetično delovanje. Če se to pojavi pri človeku, lahko prikrije znake in simptome prevelikega odmerjanja določenih zdravil ali stanj, kot so obstrukcija črevesja, Reyev sindrom in možganski tumorji.

Pediatrična populacija

Pri tej populaciji je treba skrbno spremljati sedativni učinek paliperidona. Sprememba v času jemanja paliperidona lahko izboljša učinek sedacije na bolnika.

Zaradi možnega vpliva podaljšane hiperprolaktinemije na rast in spolno dozorevanje pri mladostnikih, je potrebno redno klinično preverjanje endokrinološkega statusa, vključno z meritvami višine, telesne mase, spolnega zorenja, spremljanje menstrualne funkcije in možnih drugih učinkov, povezanih s prolaktinom.

Med zdravljenjem s paliperidonom je potrebno redno preverjanje ekstrapiramidnih simptomov in ostalih gibalnih motenj.

Za posebna navodila za odmerjanje pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

Medoperativni sindrom ohlapne šarenice

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili z antagonističnim učinkom na receptorje alfa-1a, kot je paliperidon, so med operacijo sive mreže opazili medoperativni sindrom ohlapne šarenice (IFIS – intraoperative floppy iris syndrome) (glejte poglavje 4.8).

IFIS lahko poveča tveganje za nastanek zapletov na očeh med operacijo in po operaciji. Očesni kirurg mora biti pred operacijo seznanjen, če bolnik jemlje oziroma je jemal zdravila z antagonističnim učinkom na receptorje alfa-1a. Možnih koristi ukinitve zdravljenja z zaviralci receptorjev alfa-1a pred operacijo sive mreže niso ugotovili in jih je treba pretehtati glede na tveganja ob ukinitvi antipsihotičnega zdravljenja.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasnem predpisovanju paliperidona z zdravili, ki podaljšajo interval QT, npr. antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, dizopiramid) in antiaritmiki razreda III (npr. amiodaron, sotalol), nekaterimi antihistaminiki, nekaterimi antipsihotiki in nekaterimi zdravili proti malariji (npr. meflokin) svetujemo previdnost.

Možnost, da bo paliperidon vplival na druga zdravila

Ni pričakovati, da bi paliperidon povzročil klinično pomembne farmakokinetične interakcije z zdravili, ki se presnavljajo z izoencimi citokroma P-450. Študije *in vitro* kažejo, da paliperidon ne inducira aktivnosti encima CYP1A2.

Zaradi primarnih učinkov paliperidona na osrednje živčevje (glejte poglavje 4.8) ga je treba uporabljati previdno v kombinaciji z drugimi zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje (npr. anksiolitiki, večina antipsihotikov, hipnotiki, opiodi itd.), ali z alkoholom.

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Paliperidon ima lahko antagonistično delovanje na levodopo in druge agoniste dopamina. Če menite, da je kombiniranje teh zdravil kljub temu potrebno, še posebej v končnem stadiju Parkinsonove bolezni, pa lahko bolniku predpišete najmanjši še učinkovit odmerek vsakega od teh zdravil.

Ker paliperidon lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.4), lahko pri sočasni uporabi drugih zdravil z enakim delovanjem (npr. drugi antipsihotiki, triciklični antidepresivi) opazimo aditivni učinek.

Pri sočasni uporabi paliperidona z zdravili, ki znižajo prag za krče oz. epileptične napade (npr. fenotiazini ali butirofenoni, klozapin, triciklični antidepresivi ali SSRI, tramadol, meflokin itd.), je potrebna previdnost.

Študij interakcij med paliperidonom in litijem niso izvedli, vendar farmakokinetične interakcije niso verjetne.

Sočasna uporaba 12 mg paliperidona enkrat na dan in tablet natrijevega valproata/valprojske kisline (divalproeks) s podaljšanim sproščanjem (od 500 mg do 2000 mg enkrat na dan) ni vplivala na farmakokinetiko valproata v stanju dinamičnega ravnovesja. Pri sočasni uporabi paliperidona in tablet divalproeksa s podaljšanim sproščanjem se poveča izpostavljenost paliperidonu (glejte spodaj).

Možnost, da bodo druga zdravila vplivala na paliperidon

Študije *in vitro* kažejo, da izoencima CYP2D6 in CYP3A4 lahko minimalno sodelujeta v presnovi paliperidona, vendar ni nikakršnih znakov *in vitro* ali *in vivo*, da bi imela ta dva izoencima pomembno vlogo pri presnovi paliperidona. Pri sočasni uporabi paliperidona s paroksetinom, ki je močan zaviralec CYP2D6, ni bilo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko paliperidona. Študije *in vitro* so pokazale, da je paliperidon substrat P-glikoproteina (P-gp).

Sočasno jemanje paliperidona, enkrat na dan, in 200 mg karbamazepina, dvakrat na dan, povzroči približno 37 % znižanje povprečne vrednosti C_{max} in AUC paliperidona v stanju dinamičnega ravnovesja. To znižanje je, v veliki meri, povzročeno s 35 % zvišanjem ledvičnega očistka paliperidona, verjetno zaradi indukcije ledvičnega P-gp s karbamazepinom. Majhno znižanje količine učinkovine, ki se izloči nespremenjena z urinom kaže na to, da ima sočasno jemanje s karbamazepinom majhen učinek na metabolizem preko CYP ali biološko uporabnost paliperidona. Pri višjih odmerkih karbamazepina se lahko pojavi večje znižanje plazemskih koncentracij paliperidona. Pri uvajanju karbamazepina je treba ponovno oceniti odmerek paliperidona in ga po potrebi povišati. Pri ukinjanju karbamazepina je prav tako treba ponovno oceniti odmerek paliperidona in ga po potrebi znižati. Polna indukcija se doseže v 2–3 tednih in po ukinitvi indukcijski učinek izzveni v podobnem časovnem obdobju. Ostala zdravila ali zelišča, ki so induktorji, npr. rifampicin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*) imajo lahko podoben učinek na paliperidon.

Zdravila, ki vplivajo na čas prehoda skozi prebavila, lahko vplivajo na absorpcijo paliperidona (npr. metoklopramid).

Sočasna uporaba enkratnega 12 mg odmerka paliperidona in tablet divalproeksa s podaljšanim sproščanjem (dve 500 mg tableti enkrat na dan) je za približno 50 % povečala vrednosti C_{max} in AUC paliperidona. Kadar se paliperidon uporablja sočasno z valproatom, je treba po klinični oceni pretehtati možnost zmanjšanja odmerka paliperidona.

Sočasna uporaba paliperidona in risperidona

Sočasna uporaba paliperidona s peroralnim risperidonom ni priporočljiva, ker je paliperidon aktivni presnovek risperidona, zato lahko pri sočasni uporabi obeh pride do aditivne izpostavljenosti paliperidonu.

Sočasna uporaba paliperidona in psihostimulansov

PI_Text052181_2		Page 8 of 25
-----------------	--	-----------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Kombinirana uporaba psihostimulansov (npr. metilfenidata) in paliperidona lahko, ob spremembi enega ali obeh zdravil, povzroči ekstrapiramidne simptome (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi paliperidona med nosečnostjo. V študijah na živalih paliperidon ni bil teratogen, vendar so opazili druge vrste reprodukcijske toksičnosti (glejte poglavje 5.3). Pri novorojenčkih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno s paliperidonom), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertenziji, hipotenziji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojenčke skrbno nadzirati. Paliperidona se ne sme uporabljati med nosečnostjo, če ni nujno. Če je potrebna ukinitvev zdravila med nosečnostjo, le-ta ne sme biti nagla.

Dojenje

Paliperidon se izloča v materino mleko v tolikšni meri, da bi verjetno vplival na dojenčka, če bi doječa mati jemala terapevtske odmerke zdravila. Med dojenjem matere ne smejo jemati paliperidona.

Plodnost

V nekliničnih študijah niso opazili pomembnih učinkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Paliperidon ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi možnosti pojava učinkov na živčevje ali vid (glejte poglavje 4.8), zato bolnikom svetujte, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler ne bodo poznali svoje individualne občutljivosti na paliperidon.

4.8 Neželeni učinki

Odrasli

Povzetek varnostnega profila zdravila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preizkušanjih pri odraslih, so bili glavobol, nespečnost, sedacija/somnolenca, parkinsonizem, akatizija, tahikardija, tremor, distonija, okužba zgornjih dihal, anksioznost, omotica, zvečana telesna masa, navzea, agitacija, zaprtje, bruhanje, utrujenost, depresija, dispepsija, driska, suha usta, zobobol, mišično-skeletna bolečina, hipertenzija, astenija, bolečina v hrbtu, podaljšan interval QT na elektrokardiogramu in kašelj.

Neželeni učinki, ki so bili odvisni od odmerka, so bili glavobol, sedacija/somnolenca, parkinsonizem, akatizija, tahikardija, distonija, omotica, tremor, okužba zgornjih dihal, dispepsija in mišično-skeletna bolečina.

V študijah shizoafektivne motnje so se v skupini, ki je prejela paliperidon, neželeni učinki pojavili pri večjem deležu preiskovancev, ki so prejeli sočasno zdravljenje z antidepressivi ali stabilizatorji razpoloženja, kot pri preiskovancih, ki so prejeli samostojno zdravljenje s paliperidonom.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

V spodnji tabeli so navedeni vsi neželeni učinki o katerih so poročali v kliničnih preizkušanjih in v obdobju trženja paliperidona po pogostnostih, ocenjenih v kliničnih preizkušanjih s paliperidonom pri odraslih. Pri navajanju pogostnosti neželenih učinkov so uporabljeni naslednji izrazi: zelo pogosti

PI_Text052181_2		Page 9 of 25
-----------------	--	-----------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj posamezne skupine so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Razdelitev po organskih sistemih	Neželeni učinki zdravila				
	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		bronhitis, okužba zgornjih dihal, sinuzitis, okužba sečil, gripa	pljučnica, okužba dihal, cistitis, okužba ušesa, tonzilitis	okužba očesa, onihomikoza, celulitis, akarodermatitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			levkopenija, trombocitopenija, anemija, zmanjšan hematokrit	agranulocitoza ^c , nevtropenija, zvečanje števila eozinofilcev	
Bolezni imunskega sistema				anafilaški reakcija, preobčutljivost	
Bolezni endokrinega sistema			hiperprolaktinemija ^a	motnje v izločanju antidiuretičnega hormona ^c , prisotnost glukoze v urinu	
Presnovne in prehranske motnje		zvečana telesna masa, povečan apetit, zmanjšana telesna masa, zmanjšan apetit	sladkorna bolezen ^d , hiperglikemija, povečan obseg pasu, anoreksija, zvišana koncentracija trigliceridov v krvi	zadrževanje vode, diabetična ketoacidoza ^c , hipoglikemija, polidipsija, zvišana koncentracija holesterola v krvi	hiperinsulinemija
Psihiatrične motnje	nespečnost ^e	manija, agitacija, depresija, anksioznost	motnje spanja, zmedenost, zmanjšan libido, anorgazmija, živčnost, nočne more	katatonija, somnambulizem, otupelost ^c	
Bolezni živčevja	parkinsonizem ^b , akatizija ^b , sedacija/somnolenca, glavobol	distonija ^b , omotica, diskinezija ^b , tremor ^b	tardivna diskinezija, konvulzije ^e , sinkopa, psihomotorična hiperaktivnost, posturalna	nevroleptični maligni sindrom, možganska ishemija, neodzivnost na dražljaje ^c	

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

			omotica, motnje pozornosti, disartrijska, disgevrzija, hipestezijska, parestezijska	izguba zavesti, zmanjšana stopnja zavesti ^c , diabetična koma ^c , motnje ravnotežja, motnje v koordinaciji, tresenje glave ^c	
Očesne bolezni		zamegljen vid	fotofobija, konjunktivitis, suhe oči	glavkom, motnja premikanja oči ^c , obračanje oči ^c , povečano solzenje, očesna hiperemija	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vertiglavica, tinitus, bolečina v ušesu		
Srčne bolezni		atrioventrikularn i blok, motnje prevajanja, podaljšani interval QT na elektrokardiogra mu, bradikardija, tahikardija	sinusna aritmija, nenormalen elektrokardiogr am, palpitacije	atrijska fibrilacija, ortostatski posturalni tahikardni sindrom ^c	
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija, hipertenzija	hipotenzija	pljučna embolija, venska tromboza, ishemija, rdečica	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalneg a prostora		faringolaringealn a bolečina, kašelj, kongestija nosne sluznice	dispneja, sopihanje, epistaksa	sindrom apneje v spanju, hiperventilacija, aspiracijska pljučnica, kongestija dihal, disfonija	pljučna kongestija
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu, neprijeten občutek v trebuhu, bruhanje, navzea, zaprtje, driska, dispepsija, suha usta, zobobol	otечen jezik, gastroenteritis, disfagija, flatulenca	pankreatitis ^c , obstrukcija črevesja, ileus, inkontinenca blata, fekalom ^c , heilitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišana koncentracija transaminaz	zvišana koncentracija gama-glutamil	zlatenica	

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

			transferaze, zvišane koncentracije jetrnih encimov		
Bolezni kože in podkožja		pruritus, izpuščaj	urtikarija, alopecija, ekcem, akne	angioedem, medikamentozni izpuščaj ^c , hiperkeratoza, suha koža, eritem, razbarvanje kože, seboroični dermatitis, prhljaj	
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišično-skeletna bolečina, bolečina v hrbtu, artralgijska	zvišanje koncentracije kreatin fosfokinaze v krvi, mišični krč, togost sklepov, otekanje sklepov, šibkost mišic, bolečina v vratu	rabdomioliza ^c , nenormalna telesna drža ^c	
Bolezni sečil			inkontinenca urina, polakiurija, retenca urina, disurija		
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju				sindrom odtegnitve zdravila pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6) ^c	
Motnje reprodukcije in dojk		amenoreja	Erektilna disfunkcija, motnje ejakulacije, motnje menstruacije ^e , galaktoreja, spolna disfunkcija, bolečina v dojkah, nelagodje v dojkah	priapizem ^c , zaprta menstruacija ^c , ginekomastija, nabreklost dojk, povečanje dojk ^c , izcedek iz dojk, izcedek iz nožnice	
Splošne težave in spremembe		pireksija, astenija,	edem obraza, edem ^e , mrzlica,	hipotermija ^c , znižana telesna	

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

na mestu aplikacije		utrujenost	zvišana telesna temperatura, nenormalna drža, žeja, bolečina v prsih, nelagodje v prsih, splošno slabo počutje	temperatura ^c , sindrom odtegnitve zdravila ^c , otrdelost ^c	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			padci		

^a Glejte odstavek spodaj 'Hiperprolaktinemija'.

^b Glejte odstavek spodaj 'Ekstrapiramidni simptomi'.

^c Neželeni učinki, ki se niso pojavili v kliničnih preizkušanjih s paliperidonom, pojavili pa so se v obdobju trženja paliperidona.

^d V s placebom nadzorovanih ključnih preizkušanjih so pri bolnikih, zdravljenih s paliperidonom, poročali o sladkorni bolezni pri 0,05 % bolnikov v primerjavi z 0 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. V kliničnih preizkušanjih je bila skupna incidenca pri vseh bolnikih, zdravljenih s paliperidonom 0,14 %.

^e **Nespečnost vključuje:** težave ob uspanju, prebujanje ponoči. **Konvulzije vključujejo:** konvulzije tipa grand mal. **Edem vključuje:** generaliziran edem, periferni edem, testasti edem. **Motnje menstruacije vključujejo:** neredne menstruacije, oligomenorejo.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi različnih oblik risperidona

Paliperidon je aktivni presnovek risperidona, zato sta njuna profila neželenih učinkov (peroralne oblike in injekcije) odvisna eden od drugega.

Poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov so pri uporabi risperidona poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih, zato se lahko pojavijo tudi pri uporabi paliperidona.

Psihiatrične motnje: s spanjem povezane motnje hranjenja

Bolezni živčevja: možganskožilne motnje

Očesne bolezni: sindrom ohlapne šarenice (medoperativni)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: piskanje v pljučih

Bolezni kože in podkožja: Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza

Opis izbranih neželenih učinkov

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

V kliničnih preizkušanjih shizofrenije niso opazili razlike med placebom in 3 mg in 6 mg odmerki paliperidona. Odvisnost EPS od odmerka so opazili pri dveh večjih odmerkih paliperidona (9 mg in 12 mg). V študijah shizoafektivne motnje je bila incidenca ekstrapiramidnih simptomov pri vseh skupinah, ki so prejemale odmerke zdravila, večja kot pri placebo, brez jasne povezave z odmerkom.

Pri EPS so opravili tudi analizo zbranih podatkov za naslednje izraze: parkinsonizem (vključuje hipersekrecijo sline, otrdelost mišic, parkinsonizem, slinjenje, rigidnost tipa zobatega kolesa, bradikinezijo, hipokinezijo, obraz kot maska, napetost mišic, akinezijo, rigidnost vratu, rigidnost mišic, parkinsonsko držo, nenormalni glaberalni refleksi, parkinsonski tremor v mirovanju); akatizija (vključuje akatizijo, nemir, hiperkinezijo in sindrom nemirnih nog); diskinezija (diskinezija, trzanje mišic, horeoatetozna, atetozna in mioklonus); distonija (vključuje distonijo, hipertonijo, tortikolis, nenadzorovano krčenje mišic, krčenje mišic, blefarospazem, okulogiracijo, paralizo jezika, obrazne krče, laringospazem, miotonijo, opistotonus, orofaringealne krče, plevrototonus, krče jezika in

PI_Text052181_2		Page 13 of 25
-----------------	--	------------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

trizmus) in tremor. Treba je opozoriti, da je vključen širši spekter simptomov, ki niso nujno ekstrapiramidnega izvora.

Pridobivanje telesne mase

V kliničnih preizkušanjih shizofrenije so primerjali odstotke preiskovancev, ki so izpolnjevali kriterij telesne mase, to je za $\geq 7\%$ povečanje telesne mase. Primerjava je pokazala podobno incidenco povečanja telesne mase pri paliperidonu 3 mg in 6 mg kot pri placebo in večjo incidenco povečanja telesne mase pri paliperidonu 9 mg in 12 mg v primerjavi s placebom.

V kliničnih preizkušanjih shizoafektivne motnje je prišlo do povečanja telesne mase za $\geq 7\%$ pri večjem odstotku preiskovancev, ki so prejeli paliperidon (5 %), kot pri preiskovancih, ki so prejeli placebo (1 %). V študiji, v kateri so raziskovali dve skupini, ki sta prejeli različna odmerka (glejte poglavje 5.1), je prišlo do povečanja telesne mase za $\geq 7\%$ v skupini z manjšim odmerkom (od 3 do 6 mg) pri 3 % preiskovancev, v skupini z večjim odmerkom (od 9 do 12 mg) pri 7 %, v skupini, v kateri so preiskovanci prejeli placebo pa pri 1 %.

Hiperprolaktinemija

V kliničnih preizkušanjih shizofrenije so opazili povečanje koncentracije serumskega prolaktina pri jemanju paliperidona pri 67 % preiskovancev. O neželenih učinkih, ki bi lahko bili povezani s prolaktinom (npr. o amenoreji, galaktoreji, menstrualnih motnjah, ginekomastiji) pa so poročali pri skupaj 2 % preiskovancev. Največje srednje povečanje serumske koncentracije prolaktina so na splošno opazili na 15. dan zdravljenja, vendar so vrednosti ostale nad začetnimi tudi ob koncu študije.

Učinki pri skupini zdravil

Pri uporabi antipsihotikov, lahko pride do podaljšanja QT intervala, ventrikularnih aritmij (ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija), nenadne nepričakovane smrti, srčnega zastoja in Torsade de pointes. Pri uporabi antipsihotikov so poročali o primerih venskega tromboembolizma, vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo (pogostnost ni znana).

Paliperidon je aktivni presnovek risperidona, zato lahko koristne podatke najdete v varnostnem profilu risperidona.

Starejši

V študiji, opravljeni pri starejših preiskovancih s shizofrenijo, je bil profil varnosti zdravila podoben kot pri drugih preiskovancih. Paliperidona niso proučevali pri starejših bolnikih z demenco. V kliničnih preizkušanjih z nekaterimi drugimi atipičnimi antipsihotiki so poročali o povečanem tveganju za smrt in cerebrovaskularne dogodke (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Povzetek varnostnega profila zdravila

V eni kratkotrajni študiji in dveh dolgotrajnih študijah s tabletami paliperidona s podaljšanim sproščanjem pri mladostnikih s shizofrenijo, starih 12 let in več, je bil celokupni varnostni profil podoben varnostnemu profilu pri odraslih. V združeni populaciji mladostnikov s shizofrenijo (starih 12 let in več, N = 545), izpostavljenih paliperidonu, sta bila pogostnost in tip neželenih učinkov podobna tistima pri odraslih. O naslednjih neželenih učinkih pa so pri mladostnikih, ki so prejeli paliperidon, poročali pogosteje kot pri odraslih, ki so prejeli paliperidon (in pogosteje kot pri placebo): pri mladostnikih so o sedaciji/somnolenci, parkinsonizmu, povečanju telesne mase, okužbi zgornjih dihal, akatiziji in tremorju poročali zelo pogosto ($\geq 1/10$); o bolečini v trebuhu, galaktoreji, ginekomastiji, aknah, dizartriji, gastroenteritisu, epistaksi, okužbi ušesa, povečani koncentraciji trigliceridov v krvi in vrtočlavi pa pogosto ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

PI_Text052181_2		Page 14 of 25
-----------------	--	------------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V kratkotrajni, s placebom nadzorovani študiji z določenim odmerkom pri mladostnikih, je bila incidenca EPS pri vseh skupinah, ki so prejemale paliperidon, večja kot pri placebo, s povečano pogostnostjo pri večjih odmerkih. V vseh študijah pri mladostnikih so bili EPS pogostejši pri mladostnikih kot pri odraslih za vsak odmerek paliperidona.

Pridobivanje telesne mase

V kratkotrajni, s placebom nadzorovani študiji z določenim odmerkom pri mladostnikih, je imel večji odstotek bolnikov, zdravljenih s paliperidonom (6–19 %, odvisno od odmerka) za ≥ 7 % povečano telesno maso v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (2 %). Jasne povezave z odmerkom ni bilo. V dolgotrajni, 2-letni študiji, so pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni paliperidonu med dvojno slepo in odprto fazo študije, poročali o zmernem povečanju telesne mase (4,9 kg).

Pridobivanje telesne mase je treba pri mladostnikih primerjati s telesno maso, pričakovano pri normalni rasti.

Prolaktin

V do 2-letni, odprti študiji zdravljenja s paliperidonom pri mladostnikih s shizofrenijo so se pojavile povečane koncentracije prolaktina v plazmi pri 48 % žensk in 60 % moških. O neželenih učinkih, ki bi lahko bili povezani s prolaktinom (npr. o amenoreji, galaktoreji, menstrualnih motnjah, ginekomastiji) pa so poročali pri skupaj 9,3 % preiskovancev.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Na splošno lahko pričakujete znake in simptome, ki nastanejo kot posledica stopnjevanja znanih farmakoloških učinkov paliperidona, to je zaspanost in sedacijo, tahikardijo in hipotenzijo, podaljšanje intervala QT in ekstrapiramidne simptome. Pri prevelikem odmerjanju so poročali o Torsade de pointes in fibrilaciji ventriklov. V primeru akutnega prevelikega odmerjanja je treba upoštevati tudi možnost, da je bolnik hkrati zaužil več zdravil.

Pri oceni potrebe po zdravljenju in bolnikovega okrevanja upoštevajte, da se zdravilo sprošča dlje časa. Specifičnega antidota za paliperidon ni. Uvesti je treba splošne podporne ukrepe. Zagotovite in ohranjajte proste dihalne poti ter zagotovite zadostno oksigenacijo in ventilacijo. Takoj začnite s spremljanjem srčnožilnega sistema, med drugim z neprekinjenim spremljanjem EKG, da ugotovite morebitne aritmije. Hipotenzijo in kolaps krvnega obtoka zdravite z ustreznimi ukrepi, na primer z intravenskim dajanjem tekočin in/ali simpatikomimetikov. Po potrebi razmislite o dajanju aktivnega oglja skupaj z odvajalom. V primeru močnih ekstrapiramidnih simptomov dajte bolniku antiholinergik. Strog nadzor in spremljanje bolnika naj trajata vse do okrevanja.

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, antipsihotiki, oznaka ATC: N05AX13.

Zdravilo Parnido vsebuje racemno mešanico (+) in (-) paliperidona.

Mehanizem delovanja

Paliperidon je selektiven zaviralec učinkov monoaminov in njegove farmakološke lastnosti se razlikujejo od lastnosti tradicionalnih nevroleptikov. Paliperidon se močno veže na serotoninske receptorje 5-HT₂ in dopaminske receptorje D₂. Paliperidon zavira tudi adrenergične receptorje alfa-1 in v manjši meri, tudi histaminske receptorje H₁ in adrenergične receptorje alfa-2. Farmakološko delovanje (+) in (-) enantiomera paliperidona je kvalitativno in kvantitativno podobno.

Paliperidon se ne veže na holinergične receptorje. Čeprav je močan antagonist D₂ in menijo, da tako ublaži pozitivne simptome shizofrenije, povzroča manj katepsije in oslabi motorične funkcije v manjši meri kot tradicionalni nevroleptiki. Dominantni antagonizem serotonina v osrednjem živčevju lahko zmanjša nagnjenost paliperidona k povzročanju ekstrapiramidnih neželenih učinkov.

Klinična učinkovitost

Shizofrenija

Učinkovitost paliperidona pri zdravljenju shizofrenije so ugotavljali v treh multicentričnih, s placebom nadzorovanih, dvojno slepih 6-tedenskih preizkušanjih pri preiskovancih, ki so izpolnjevali kriterije DSM-IV za shizofrenijo. Odmerki paliperidona, ki so se razlikovali med temi tremi študijami, so bili v razponu od 3 do 15 mg enkrat na dan. Primarni cilj za dokaz učinkovitosti je bil določen kot zmanjšanje skupne ocene po lestvici pozitivnih in negativnih simptomov (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS), kot je prikazano v spodnji preglednici. PANSS je validiran vprašalnik, sestavljen iz petih delov za ocenjevanje pozitivnih simptomov, negativnih simptomov, neorganiziranih misli, nenadzorovane sovražnosti/razburjenja in tesnobe/depresije. Vsi preizkušeni odmerki paliperidona so se ločili od placeba na 4. dan ($p < 0,05$). Vnaprej opredeljena sekundarna končna cilja sta bila: ocena po lestvici osebnega in socialnega delovanja (Personal and Social Performance – PSP) in ocena po lestvici globalnega kliničnega vtisa glede resnosti (Clinical Global Impression for Severity – CGI-S). Paliperidon je bil v vseh treh študijah boljši od placeba po lestvicah PSP in CGI-S. Učinkovitost so ocenili tudi z izračunom odziva na zdravljenje (opredeljen kot zmanjšanje skupne ocene PANSS za ≥ 30 %) kot sekundarnega končnega cilja.

Študije shizofrenije: skupna ocena PANSS – sprememba LOCF glede na izhodiščno vrednost za študije R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 in R076477-SCH-305: analiza populacije, ki so jo nameravali zdraviti (ITT – Intent-to-Treat)					
	placebo	paliperidon 3 mg	paliperidon 6 mg	paliperidon 9 mg	paliperidon 12 mg
R076477-SCH-303	(N = 126)		(N = 123)	(N = 122)	(N = 129)
Srednja izhodiščna vrednost (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Srednja sprememba (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
Vrednost p (v primerjavi s placebom)			< 0,001	< 0,001	< 0,001
Razlika med srednjimi vrednostmi LS (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
R076477-SCH-304	(N = 105)		(N = 111)		(N = 111)
PI_Text052181_2					Page 16 of 25

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Srednja izhodiščna vrednost (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Srednja sprememba (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
Vrednost p (v primerjavi s placebom)			0,006		< 0,001
Razlika med srednjimi vrednostmi LS (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
R076477-SCH-305	(N = 120)	(N = 123)		(N = 123)	
Srednja izhodiščna vrednost (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Srednja sprememba (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
Vrednost p (v primerjavi s placebom)		< 0,001		< 0,001	
Razlika med srednjimi vrednostmi LS (SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Opomba: Negativna sprememba ocene kaže na izboljšanje bolnikovega stanja. Pri vseh treh študijah so uporabili tudi aktivno kontrolo (olanzapin v odmerku 10 mg). LOCF = zadnje opazovanje preneseno naprej (last observation carried forward). Uporabljali so lestvico PANSS (verzije 1–7). V študiji R076477-SCH-305 so uporabili tudi 15 mg odmerek, vendar ti rezultati niso vključeni zgoraj, ker ta odmerek presega največji priporočeni dnevni odmerek 12 mg.

Študije shizofrenije: delež preiskovancev, ki so se odzvali na zdravljenje ob LOCF					
Študije R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 in R076477-SCH-305: analiza populacije, ki so jo nameravali zdraviti (ITT – Intent-to-Treat)					
	placebo	paliperidon 3 mg	paliperidon 6 mg	paliperidon 9 mg	paliperidon 12 mg
R076477-SCH-303					
N	126		123	122	129
Preiskovanci, ki se odzivajo, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Preiskovanci, ki se ne odzivajo, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
Vrednost p (v primerjavi s placebom)	--		< 0,001	0,001	< 0,001
R076477-SCH-304					
N	105		110		111
Preiskovanci, ki se odzivajo, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
Preiskovanci, ki se ne odzivajo, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)		54 (48,6)
Vrednost p (v primerjavi s placebom)	--		0,025		0,012
R076477-SCH-305					
N	120	123		123	
Preiskovanci, ki se odzivajo, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)	
Preiskovanci, ki se ne odzivajo, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)	
Vrednost p (v primerjavi s placebom)	--	0,001		< 0,001	

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V dolgotrajnem preizkušanju za oceno ohranitve učinka paliperidona je bilo to zdravilo bistveno bolj učinkovito od placeba pri ohranjanju nadzora nad simptomi in pri zapoznitvi ponovnih izbruhov shizofrenije. Po 6-tedenskem zdravljenju akutne epizode s paliperidonom (odmerki so bili v razponu od 3 do 15 mg enkrat na dan) in stabilizaciji stanja v dodatnih 8 tednih so bolnike randomizirali na dvojno slep način v dve skupini: ena je nadaljevala zdravljenje s paliperidonom, druga pa je jemala placebo, dokler se niso ponovili simptomi shizofrenije. Preizkušanje so ustavili predčasno zaradi učinkovitosti zdravila, saj je preizkušanje pokazalo bistveno daljši čas do ponovnega izbruha bolezni pri bolnikih, zdravljenih s paliperidonom v primerjavi s placebom ($p = 0,0053$).

Shizoafektivna motnja

Učinkovitost paliperidona pri akutnem zdravljenju psihotičnih ali maničnih simptomov shizoafektivne motnje so ugotavljali v dveh s placebom nadzorovanih 6-tedenskih preizkušanjih pri odraslih preiskovancih, ki niso bili starostniki. Sodelujoči preiskovanci so: 1. izpolnjevali merila DSM-IV za shizoafektivno motnjo, potrjeno s strukturiranim kliničnim pogovorom za motnje DSM-IV; 2. imeli skupno oceno na lestvici pozitivnih in negativnih simptomov (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS) vsaj 60 ter 3. imeli izrazite razpoloženske simptome, potrjene z oceno vsaj 16 na Youngovi lestvici manije (Young Mania Rating Scale – YMRS) in/ali Hamiltonovi lestvici depresije (Hamilton Rating Scale for Depression – HAM-D 21). V populacijo so bili vključeni preiskovanci s shizoafektivno bipolarno in depresivno motnjo. V enem izmed teh preizkušanj so ocenili učinkovitost pri 211 preiskovancih, ki so prejeli prilagodljive odmerke paliperidona (od 3 do 12 mg enkrat na dan). V drugi študiji so učinkovitost ocenili pri 203 preiskovancih, ki so prejeli eno izmed dveh ravni odmerka paliperidona: 6 mg z možnostjo zmanjšanja na 3 mg ($n = 105$) ali 12 mg z možnostjo zmanjšanja na 9 mg ($n = 98$) enkrat na dan. V obeh študijah so sodelovali preiskovanci, ki so paliperidon prejeli kot samostojno zdravljenje ali pa v kombinaciji s stabilizatorji razpoloženja in/ali antidepresivi. Zdravilo so jemali zjutraj ne glede na obroke. Učinkovitost so ocenili z vprašalnikom PANSS.

Skupina, v kateri so preiskovanci prejeli paliperidon v študiji s prilagodljivim odmerkom (odmerek od 3 do 12 mg/dan, povprečni modalni odmerek 8,6 mg/dan), in skupina, v kateri so preiskovanci prejeli večji odmerek paliperidona v študiji z dvema ravnema odmerkov (12 mg/dan z možnostjo zmanjšanja na 9 mg/dan), sta bili po 6 tednih uspešnejši pri oceni PANSS od skupine, v kateri so preiskovanci prejeli placebo. V študiji z dvema ravnema odmerkov, v skupini, v kateri so preiskovanci prejeli manjši odmerek (6 mg/dan z možnostjo zmanjšanja na 3 mg/dan), se paliperidon ni bistveno razlikoval od placeba pri oceni PANSS. V obeh študijah je 3 mg odmerek prejelo le nekaj preiskovancev, zato učinkovitosti tega odmerka ni bilo mogoče ugotoviti. Pri bolnikih v študiji s prilagodljivim odmerkom in pri bolnikih, ki so v drugi študiji prejeli večji odmerek paliperidona, so opazili statistično večje izboljšanje maničnih simptomov, izmerjenih z lestvico YMRS (lestvica za sekundarno oceno učinkovitosti).

Ko so združili rezultate obeh študij, je paliperidon izboljšal psihotične in manične simptome shizoafektivne motnje ob zaključku glede na placebo, če je bil uporabljen kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s stabilizatorji razpoloženja in/ali antidepresivi. Skupen obseg učinka, glede na oceno PANSS ali YMRS, ki so ga opazili pri samostojnem zdravljenju, je bil večji kot učinek, ki so ga opazili pri sočasni uporabi z antidepresivi in/ali stabilizatorji razpoloženja. V združeni populaciji paliperidon ni imel učinka na psihotične simptome pri bolnikih, ki so sočasno prejeli tudi stabilizatorje razpoloženja in antidepresive, vendar je bila ta populacija majhna (30 bolnikov z odzivom v skupini, ki je prejela paliperidon in 20 bolnikov z odzivom v skupini, ki je prejela placebo). V ITT populaciji študije SCA-3001 je bil učinek na psihotične simptome (ocenjen s PANSS) značilno manj izražen, in ni dosegal statistično značilne razlike pri bolnikih, ki so sočasno prejeli stabilizatorje razpoloženja in/ali antidepresive. Učinka paliperidona na depresivne simptome v teh raziskavah niso dokazali, dokazali pa so ga v dolgotrajni raziskavi z injekcijami paliperidona s podaljšanim sproščanjem (opisano v nadaljevanju spodaj).

PI_Text052181_2		Page 18 of 25
-----------------	--	------------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri raziskavi podskupin populacij niso opazili nikakršnih dokazov za različno odzivnost glede na spol, starost ali geografsko območje. Podatkov za raziskave razlik glede na raso ni bilo dovolj. Učinkovitost so ocenili tudi z izračunom odziva na zdravljenje (opredeljen kot zmanjšanje skupne ocene PANSS za $\geq 30\%$ in ocene CGI-C za ≤ 2) kot sekundarnega končnega cilja.

Študije shizoafektivne motnje: primarni parameter učinkovitosti, sprememba skupne ocene PANSS glede na izhodiščno vrednost v študijah R076477-SCA-3001 in R076477-SCA-3002: analiza populacije, ki so jo nameravali zdraviti (ITT – Intent-to-Treat)				
	placebo	paliperidon manjši odmerek (3–6 mg)	paliperidon večji odmerek (9–12 mg)	paliperidon prilagodljiv odmerek (3–12 mg)
R076477-SCA-3001	(N = 107)	(N = 105)	(N = 98)	
Srednja izhodiščna vrednost (SD)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Srednja sprememba (SD)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
Vrednost p (v primerjavi s placebom)		0,187	0,003	
Razlika med srednjimi vrednostmi LS (SE)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
R076477-SCA-3002	(N = 93)			(N = 211)
Srednja izhodiščna vrednost (SD)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Srednja sprememba (SD)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
Vrednost p (v primerjavi s placebom)				< 0,001
Razlika med srednjimi vrednostmi LS (SE)				-13,5 (2,63)

Opomba: Negativna sprememba ocene kaže na izboljšanje bolnikovega stanja. LOCF = zadnje opazovanje preneseno naprej (last observation carried forward).

Študije shizoafektivne motnje: sekundarni parameter učinkovitosti, delež preiskovancev, ki so se odzvali na zdravljenje ob LOCF: študiji R076477-SCA-3001 in R076477-SCA-3002: analiza populacije, ki so jo nameravali zdraviti (ITT – Intent-to-Treat)				
	placebo	paliperidon manjši odmerek (3–6 mg)	paliperidon večji odmerek (9–12 mg)	paliperidon prilagodljiv odmerek (3–12 mg)
R076477-SCA-3001				
N	107	104	98	
Preiskovanci, ki se odzivajo, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Preiskovanci, ki se ne odzivajo, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
	--	0,008	0,001	

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Vrednost p (v primerjavi s placebom)				
R076477-SCA-3002				
N	93			210
Preiskovanci, ki se odzivajo, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Preiskovanci, ki se ne odzivajo, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
Vrednost p (v primerjavi s placebom)	--			0,046

Odziv je opredeljen kot zmanjšanje skupne ocene PANSS za ≥ 30 % in ocene CGI-C za ≤ 2 glede na izhodiščno vrednost.

V dolgotrajnem preizkušanju za oceno ohranitve učinka so bile injekcije paliperidona s podaljšanim sproščanjem bistveno bolj učinkovite od placeba pri ohranjanju nadzora nad simptomi, zapoznitvi ponovnih izbruhov psihotičnih, maničnih in depresivnih simptomov pri shizoafektivni motnji. Po uspešnem 13-tedenskem zdravljenju akutne psihotične epizode in nihanja razpoloženja ter stabilizaciji stanja z injekcijami paliperidona s podaljšanim sproščanjem dodatnih 12 tednov (odmerki so bili v razponu od 50 do 150 mg), so bolnike randomizirali v 15-mesečno dvojno slepo obdobje preprečevanja relapsov v dve skupini. Ena skupina bolnikov je nadaljevala zdravljenje z injekcijami paliperidona s podaljšanim sproščanjem, druga pa je prejela placebo, dokler ni prišlo do ponovitve simptomov shizoafektivne motnje. Študija je pokazala pomembno daljši čas do ponovitve simptomov pri bolnikih zdravljenih z injekcijami paliperidona s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom ($p < 0,001$).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s paliperidonom za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju shizoafektivnih motenj. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

Učinkovitost paliperidona pri zdravljenju shizofrenije pri mladostnikih, starih med 12 in 14 let, niso dokazali.

Učinkovitost paliperidona pri mladostnikih s shizofrenijo (paliperidon N = 149, placebo N = 51) so preučevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani, 6-tedenski študiji z odmerkom določenim glede na telesno maso, v razponu od 1,5 mg/dan do 12 mg/dan. Preiskovanci so bili stari od 12-17 let in so izpolnjevali kriterije DSM-IV za shizofrenijo. Učinek so ocenili z lestvico PANSS. Študija je dokazala učinkovitost srednjega odmerka paliperidona pri mladostnikih s shizofrenijo. Analiza odmerka je dokazala učinkovitost 3 mg, 6 mg in 12 mg odmerka enkrat na dan.

Študija shizofrenije pri mladostnikih: R076477-PSZ-3001: 6-tedenska, s placebom nadzorovana študija z določenim odmerkom, analiza populacije, ki so jo nameravali zdraviti (ITT – Intent-to-Treat), sprememba LOCF glede na izhodiščno vrednost				
	placebo	paliperidon majhen odmerek 1,5 mg N = 54	paliperidon srednji odmerek 3 ali 6 mg* N = 48	paliperidon velik odmerek 6 ali 12 mg** N = 47
	N = 51			
Sprememba vrednosti PANSS				
	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)

PI_Text052181_2		Page 20 of 25
-----------------	--	------------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Srednja izhodiščna vrednost (SD)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
Srednja sprememba (SD)		0,508	0,006	0,086
Vrednost p (v primerjavi s placebom)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
Razlika med srednjimi vrednostmi LS (SE)				
Analiza vključenih				
Preiskovanci, ki se odzivajo, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Preiskovanci, ki se ne odzivajo, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
Vrednost p (v primerjavi s placebom)		0,479	0,001	0,043

Odziv je opredeljen kot zmanjšanje skupne ocene PANSS za ≥ 20 % glede na izhodiščno vrednost.

Opomba: Negativna sprememba ocene kaže na izboljšanje bolnikovega stanja. LOCF = zadnje opazovanje preneseno naprej (last observation carried forward).

* Skupina s srednjim odmerkom: 3 mg za preiskovance < 51 kg, 6 mg za preiskovance ≥ 51 kg

** Skupina z velikim odmerkom: 6 mg za preiskovance < 51 kg, 12 mg za preiskovance ≥ 51 kg

Učinkovitost paliperidona pri prilagodljivih odmerkih v razponu od 3 mg/dan do 9 mg/dan pri mladostnikih s shizofrenijo (starih 12 let in več) (paliperidon N = 112, aripiprazol N = 114) so ocenili tudi v randomizirani, dvojno slepi, aktivno nadzorovani študiji, ki je vključevala 8-tedensko dvojno slepo akutno fazo in 18-tedensko, dvojno slepo vzdrževalno fazo. Spremembe skupnih ocen PANSS glede na izhodiščno vrednost do 8. in 26. tedna so bile pri skupini, zdravljeni s paliperidonom, in skupini z aripiprazolom številčno podobne. Tudi sprememba v odstotku bolnikov z ≥ 20 % izboljšanjem skupne ocene PANSS v 26. tednu je bila pri obeh zdravljenih skupinah številčno podobna.

Študija shizofrenije pri mladostnikih: R076477-PSZ-3003: 26-tedenska, aktivno nadzorovana študija s prilagodljivimi odmerki, analiza populacije, ki so jo nameravali zdraviti (ITT – Intent-to-Treat), sprememba LOCF glede na izhodiščno vrednost		
	paliperidon 3–9 mg N = 112	aripiprazol 5–15 mg N = 114
Sprememba ocene PANSS v 8. tednu (zaključek akutnega obdobja)		
Srednja izhodiščna vrednost (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Srednja sprememba (SD)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
Vrednost p (v primerjavi z aripiprazolom)	0,935	
Razlika med srednjimi vrednostmi LS (SE)	0,1 (1,83)	
Sprememba ocene PANSS v 26. tednu		
Srednja izhodiščna vrednost (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Srednja sprememba (SD)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
	0,877	

PI_Text052181_2		Page 21 of 25
-----------------	--	------------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Vrednost p (v primerjavi z aripiprazolom) Razlika med srednjimi vrednostmi LS (SE)	-0,3 (2,20)	
Analiza vključenih v 26. tednu		
Preiskovanci, ki se odzivajo, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Preiskovanci, ki se ne odzivajo, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
Vrednost p (v primerjavi z aripiprazolom)	0,444	

Odziv je opredeljen kot zmanjšanje skupne ocene PANSS za ≥ 20 % glede na izhodiščno vrednost. Opomba: Negativna sprememba ocene kaže na izboljšanje bolnikovega stanja. LOCF = zadnje opazovanje preneseno naprej (last observation carried forward).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika paliperidona po zaužitju paliperidona je sorazmerna odmerku v priporočenem razponu kliničnih odmerkov.

Absorpcija

Po zaužitju enkratnega odmerka paliperidona postopno narašča njegova hitrost sproščanja, zaradi česar se plazemske koncentracije paliperidona ves čas zvišujejo in dosežejo največjo plazemsko koncentracijo (C_{max}) približno 24 ur po jemanju zdravila. Pri odmerjanju paliperidona enkrat na dan je bila pri večini preiskovancev koncentracija paliperidona v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v 4 do 5 dneh jemanja zdravila.

Paliperidon je aktivni presnovek risperidona. Zaradi značilnosti sproščanja učinkovine iz tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem pride do minimalnih nihanj od največje do najmanjše koncentracije v primerjavi s koncentracijami, ugotovljenimi pri risperidonu s takojšnjim sproščanjem (indeks nihanja koncentracij 38 % v primerjavi s 125 %).

Absolutna peroralna biološka uporabnost paliperidona po odmerjanju znaša 28 % (90 % IZ 23–33 %).

Pri zaužitju tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem z običajnim mastnim oz. visokokaloričnim obrokom se vrednosti C_{max} in AUC za paliperidon povečajo za do 50–60 % v primerjavi z zaužitjem na tešče.

Porazdelitev

Paliperidon se hitro porazdeli po telesu. Njegov navidezni porazdelitveni volumen je 487 l. Na plazemske beljakovine se veže v 74 %, in sicer predvsem na $\alpha 1$ -kisli glikoprotein in na albumin.

Biotranformacija in izločanje

En teden po zaužitju enkratnega peroralnega odmerka 1 mg radioaktivno označenega paliperidona- ^{14}C s takojšnjim sproščanjem se je 59 % odmerka izločilo v nespremenjeni obliki s sečem, kar pomeni, da v jetrih ne pride do obsežne presnove paliperidona. Približno 80 % zaužite količine radioaktivnosti so izmerili v seču in 11 % v blatu. *In vivo* so sicer ugotovili štiri presnovne poti, vendar se po nobeni od njih ne presnovi več kot 6,5 % zaužitega odmerka: dealkilacija, hidroksilacija, dehidrogenacija in benzizoksazolska cepitev. Čeprav študije *in vitro* kažejo, da pri presnovi paliperidona sodelujeta tudi CYP2D6 in CYP3A4, ni nikakršnih dokazov *in vivo*, da bi bila ta dva izoenzima pomembna pri presnovi paliperidona. Analize populacijske farmakokinetike niso pokazale nikakršnih vidnih razlik v navideznem očistku paliperidona po odmerjanju med osebami z obsežno presnovo substratov

PI_Text052181_2		Page 22 of 25
-----------------	--	------------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

CYP2D6 in tistimi, ki te substrate slabo presnavljajo. Študije *in vitro* na mikrosomih človeških jeter pa so pokazale, da paliperidon bistveno ne zavira presnove zdravil, ki se presnavljajo z izoencimi citokroma P450, na primer s CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 in CYP3A5. Končna razpolovna doba izločanja paliperidona je približno 23 ur.

Študije *in vitro* so pokazale, da je paliperidon substrat za P-glikoprotein (P-gp), in šibek zaviralec P-gp v visokih koncentracijah. Podatki *in vivo* ne obstajajo, klinični pomen pa ni znan.

Posebne populacije

Okvara jeter

Paliperidon se v jetrih presnavlja le v manjši meri. V študiji pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter (razreda B po Child-Pughu) so bile plazemske koncentracije prostega paliperidona podobne tistim pri zdravih preiskovancih. Ni podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter (razreda C po Child-Pughu).

Okvara ledvic

Izločanje paliperidona se zmanjšuje z zmanjševanjem delovanja ledvic. Celotni očistek paliperidona je bil zmanjšan pri preiskovancih z motnjami delovanja ledvic, in sicer za 32 % pri blagi okvari ledvic (očistek kreatinina [CrCl] = 50 do < 80 ml/min), za 64 % pri zmerni okvari ledvic (CrCl = 30 do < 50 ml/min) in za 71 % pri hudi okvari ledvic (CrCl = < 30 ml/min). Srednja končna razpolovna doba izločanja paliperidona je znašala 24 ur pri preiskovancih z blago okvaro ledvic, 40 ur pri preiskovancih z zmerno okvaro ledvic in 51 ur pri tistih s hudo okvaro ledvic, v primerjavi s 23 urami pri preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic (CrCl ≥ 80 ml/min).

Starejši

Podatki iz farmakokinetične študije pri starejših preiskovancih (starost ≥ 65 let, n = 26) so pokazali, da je bil navidezni očistek paliperidona v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerjanju za 20 % manjši kot pri odraslih preiskovancih (starost od 18 do 45 let, n = 28). V analizi populacijske farmakokinetike pri preiskovancih s shizofrenijo pa ni bilo vidnega vpliva starosti po korekciji za starostno zmanjšanje očistka kreatinina.

Mladostniki

Sistemska izpostavljenost paliperidonu pri mladostnikih (starih 15 let in več) je bila primerljiva izpostavljenosti pri odraslih. Pri mladostnikih s telesno maso < 51 kg so opažali za 23 % večjo izpostavljenost kot pri mladostnikih s telesno maso ≥ 51 kg. Sama starost ni vplivala na izpostavljenost paliperidonu.

Rasa

Analiza populacijske farmakokinetike ni pokazala rasno pogojenih razlik v farmakokinetiki paliperidona po odmerjanju.

Spol

Navidezni očistek paliperidona po odmerjanju je pri ženskah za približno 19 % manjši kot pri moških. To razliko v veliki meri pojasnijo razlike v pravi telesni masi in očistku kreatinina med ženskami in moškimi.

Kajenje

Na podlagi študij *in vitro* na človeških jetrnih encimih sklepamo, da paliperidon ni substrat izoencima CYP1A2, zato kajenje ne bi smelo vplivati na farmakokinetiko paliperidona. Analiza populacijske farmakokinetike je pri kadilcih pokazala malo manjšo izpostavljenost paliperidonu v primerjavi z nekadilci. Vendar ni verjetno, da bi imela razlika kliničen pomen.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

PI_Text052181_2		Page 23 of 25
-----------------	--	------------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Študije toksičnosti po dajanju večkratnih odmerkov paliperidona podganam in psom so pokazale predvsem farmakološke učinke, na primer sedacijo in prolaktinske učinke na mlečne žleze in na genitalije. Paliperidon ni bil teratogen pri podganah in kuncih. V študijah reprodukcije pri podganah z uporabo risperidona, ki se obsežno pretvori v paliperidon tako pri podganah kot pri človeku, so opazili zmanjšanje porodne teže in stopnje preživetja mladičev. Tudi drugi antagonisti dopamina so po dajanju brejim živalim povzročili negativne učinke na učenje in motorični razvoj pri mladičih. Paliperidon ni bil genotoksičen v številnih različnih testih. Pri študijah peroralne kancerogenosti z risperidonom pri podganah in miših so opazili povečanje pogostnosti adenomov žleze hipofize (pri miših), adenomov endokrinega dela trebušne slinavke (pri podganah) in adenomov mlečne žleze (pri obeh vrstah). Ti tumorji so lahko povezani z dolgotrajnejšim antagonističnim delovanjem na dopaminske receptorje D2 in s hiperprolaktinemijo. Pomembnost najdbe tumorjev pri glodalcih za oceno tveganja pri človeku pa ni znana.

V 7-tedenski študiji toksičnosti pri podganjih mladičih, ki so prejeli do največ 2,5 mg/kg/dan paliperidona peroralno, z izpostavljenostjo, približno enako klinični, na osnovi AUC, niso opazili učinkov na rast, spolno dozorevanje in sposobnost razmnoževanja. Pri samcih paliperidon v odmerku do največ 2,5 mg/kg/dan ni škodil razvoju živčevja in obnašanja. Pri odmerku 2,5 mg/kg/dan pa so pri samicah opazili vpliv na učenje in spomin. Po prenehanju zdravljenja učinka niso opazili. V 40-tedenski študiji toksičnosti pri mladih psih, ki so prejeli do največ 5 mg/kg/dan risperidona peroralno (ki se obsežno pretvori v paliperidon) so opazili učinke na spolno dozorevanje, rast dolgih kosti in mineralno gostoto stegenice, ki so bili 3-krat večji od klinične izpostavljenosti na osnovi AUC.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

makrogol 200 000
makrogol 7 000 000
makrogol 4000
butilhidroksitoluen
povidon
natrijev klorid
mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat
rdeči železov oksid (E172)
hidroksipropilceluloza
celulozni acetat

Obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
smukec
propilenglikol
rumeni železov oksid (E172) –samo pri 6 mg tabletah
rdeči železov oksid (E172) – samo pri 9 mg tabletah

Tiskarsko črnilo

šelak
črni železov oksid (E172)
propilenglikol

PI_Text052181_2		Page 24 of 25
-----------------	--	------------------

1.3.1	Paliperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tablet s podaljšanim sproščanjem, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02459/001 - 021

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 5. 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 26. 8. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 4. 2024

PI_Text052181_2		Page 25 of 25
-----------------	--	------------------