SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ
Plisset®, 75 mg/0,75 mL, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem
Δ
Plisset®, 100 mg/1 mL, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem
Δ
Plisset®, 150 mg/1,5 mL, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem

INN:
paliperidon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

75 mg/0,75 mL suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem
Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 117 mg paliperidonpalmitata u 0,75 mL što odgovara 75 mg paliperidona.

100 mg/1 mL suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem
Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 156 mg paliperidonpalmitata u 1,0 mL što odgovara 100 mg paliperidona.

150 mg/1,5 mL suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem
Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 234 mg paliperidonpalmitata u 1,5 mL što odgovara 150 mg paliperidona.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem.
Suspenzija je bele do skoro bele boje. Suspenzija je pH neutralna (približno 7,0).

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Plisset je indikovan kao terapija održavanja kod odraslih pacijenata sa shizofrenijom čija je bolest stabilizovana paliperidonom ili risperidonom.
Kod odabranih odraslih pacijenata sa shizofrenijom koji su prethodno odgovorili na terapiju oralnim paliperidonom ili risperidonom, lek Plisset može da se koristi bez prethodne stabilizacije oralnom terapijom ako su psihotični simptomi blagi do umereni i ako je potrebna terapija dugodelujućim parenteralnim lekom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena početna doza leka Plisset je 150 mg prvog dana terapije i 100 mg nedelju dana kasnije (8. dan), a obe doze se daju u deltoidni mišić kako bi se brzo postigle terapijske koncentracije (videti odeljak 5.2). Treću dozu treba primeniti mesec dana posle druge početne doze. Preporučena mesečna doza održavanja je 75 mg; neki pacijenti mogu imati koristi od manjih ili većih doza u preporučenom rasponu od 25* do 150 mg na osnovu individualne podnošljivosti i/ili efikasnosti. Pacijentima sa prekomernom telesnom masom ili gojaznim pacijentima može biti potrebna doza u gornjem delu raspona (videti odeljak 5.2). Posle druge početne doze, mesečne doze održavanja se mogu davati ili u deltoidni ili u glutealni mišić.

Prilagođavanje doze održavanja može se obavljati mesečno. Pri prilagođavanju doze treba uzeti u obzir karakteristiku leka Plisset da se produženo oslobađa (videti odeljak 5.2), jer puni efekat doza održavanja možda neće biti vidljiv nekoliko meseci.
*na tržištu Republike Srbije nisu dostupne jačine leka Plisset od 25 mg i 50 mg.

Prelazak sa oralnog paliperidona sa produženim oslobađanjem ili oralnog risperidona na lek Plisset
Lek Plisset treba uvesti u terapiju kako je opisano na početku odeljka 4.2. Tokom mesečne terapije održavanja lekom Plisset, pacijenti koji su prethodno stabilizovani na različitim dozama paliperidon tableta sa produženim oslobađanjem mogu da postignu sličnu izloženost paliperidonu u obliku injekcija u stanju ravnoteže. Doze održavanja leka Plisset potrebne da se postigne slična izloženost u stanju ravnoteže su sledeće:

Doze tableta paliperidona sa produženim oslobađanjem i leka Plisset koje su potrebne da bi se postigla slična izloženost paliperidonu u stanju ravnoteže tokom terapije održavanja	
Prethodna doza paliperidon tableta sa produženim oslobađanjem	**Plisset injekcija**
3 mg na dan	**25-50 mg mesečno**
6 mg na dan	**75 mg mesečno**
9 mg na dan	**100 mg mesečno**
12 mg na dan	**150 mg mesečno**

Prethodna oralna primena paliperidona ili oralna primena risperidona se može prekinuti u vreme započinjanja terapije lekom Plisset. Neki pacijenti mogu imati korist od postepenog prekidanja primene. Kod nekih pacijenata koji su prebačeni sa viših oralnih doza paliperidona (npr. 9-12 mg na dan) na glutealne injekcije leka Plisset može se javiti niža izloženost u plazmi tokom prvih 6 meseci nakon prelaska. Zbog toga se, alternativno, može razmotriti davanje injekcija u deltoidni mišić tokom prvih 6 meseci.

Prelazak sa risperidon injekcija sa produženim dejstvom na lek Plisset
Kada se pacijent prebacuje sa risperidon injekcija sa produženim dejstvom, terapiju lekom Plisset treba započeti umesto naredne planirane injekcije. Primenu leka Plisset potom treba nastaviti u jednomesečnim intervalima. Početni jednonedeljni režim doziranja uključujući i intramuskularne injekcije (1. odnosno 8. dana) koji je već opisan u odeljku 4.2 nije potreban. Pacijenti koji su prethodno stabilizovani primenom različitih doza injekcija risperidona sa produženim dejstvom mogu da postignu sličnu izloženost paliperidonu u stanju ravnoteže tokom terapije održavanja mesečnim dozama leka Plisset na sledeći način:

Doze risperidona u obliku injekcija sa produženim dejstvom i leka Plisset potrebne da bi se postigla slična izloženost paliperidonu u stanju ravnoteže	
Prethodna doza risperidon injekcija sa produženim dejstvom	**Plisset injekcija**
25 mg na svake 2 nedelje	**50 mg mesečno**
37,5 mg na svake 2 nedelje	**75 mg mesečno**
50 mg na svake 2 nedelje	**100 mg mesečno**

Prekid primene antipsihotičnih lekova treba obaviti u skladu sa odgovarajućim informacijama u uputstvu za upotrebu. Ako se prekida terapija lekom Plisset, mora se uzeti u obzir da je to lek sa produženim oslobađanjem. Potrebno je periodično procenjivati potrebu za nastavkom primene lekova protiv postojećih ekstrapiramidalnih simptoma (EPS).

Propuštene doze

Kako da se izbegne propuštanje doza
Preporučuje se da se druga početna doza leka Plisset primeni nedelju dana posle prve doze. Da bi se izbeglo propuštanje doze, pacijentu se druga doza može dati 4 dana ranije ili kasnije, po isteku nedelju dana (8. dana). Isto tako, preporučuje se da se treća i sve naredne injekcije posle inicijalnog režima doziranja daju jednom mesečno. Da bi se izbeglo propuštanje mesečne doze, pacijentima se injekcija može dati do 7 dana ranije ili kasnije u odnosu na dan kada ističe mesec dana.

Ako se propusti ciljni datum za drugu injekciju leka Plisset (8. dan ± 4 dana), preporučeno ponovno uvođenje leka zavisi od vremenskog perioda koji je prošao od prve injekcije koju je pacijent dobio.

Propuštena druga početna doza (< 4 nedelje od prve injekcije)
Ako je od prve injekcije proteklo manje od 4 nedelje, pacijentu treba dati drugu injekciju od 100 mg u deltoidni mišić što pre. Treću injekciju leka Plisset od 75 mg bilo u deltoidni ili glutealni mišić treba dati 5 nedelja posle prve injekcije (nezavisno od toga kada je data druga injekcija). Potom treba uspostaviti uobičajeni ciklus injekcija jednom mesečno bilo u deltoidni, bilo u glutealni mišić, u dozi od 25 mg do 150 mg, na osnovu individualne podnošljivosti i/ili efikasnosti.

Propuštena druga početna doza (4-7 nedelja od prve injekcije)
Ako je od prve injekcije leka Plisset proteklo 4 do 7 nedelja, doziranje treba nastaviti sa dve injekcije od 100 mg na sledeći način:
1. injekcija u deltoidni mišić što pre,
2. druga injekcija u deltoidni mišić nedelju dana kasnije,
3. uspostavljanje uobičajenog ciklusa injekcija jednom mesečno u deltoidni ili u glutealni mišić u dozi od 25 mg do 150 mg na osnovu individualne podnošljivosti i/ili efikasnosti.

Propuštena druga početna doza (> 7 nedelja od prve injekcije)
Ako je prošlo više od 7 nedelja od prve injekcije leka Plisset, doziranje treba započeti kako je ranije opisano za prvo preporučeno uvođenje leka Plisset.

Propuštena mesečna doza održavanja (1 mesec do 6 nedelja)
Posle uvođenja leka, preporučuje se ciklus davanja injekcija leka Plisset jednom mesečno. Ako je od poslednje injekcije prošlo manje od 6 nedelja, tada što pre treba primeniti dozu na kojoj je pacijent prethodno stabilizovan, a potom nastaviti sa redovnim davanjem injekcija u mesečnim intervalima.

Propuštena mesečna doza održavanja (> 6 nedelja do 6 meseci)
Ako je prošlo više od 6 nedelja od poslednje injekcije leka Plisset, preporučuje se sledeće:

Za pacijente koji su stabilizovani na dozama od 25 do 100 mg:
1. injekcija u deltoidni mišić što pre, i to u istoj dozi na kojoj je pacijent prethodno stabilizovan
2. naredna injekcija u deltoidni mišić (ista doza) nedelju dana kasnije (8. dan)
3. uspostavljanje normalnog ciklusa primene injekcija jednom mesečno bilo u deltoidni ili u glutealni mišić u dozi od 25 mg do 150 mg na osnovu individualne podnošljivosti i/ili efikasnosti.

Za pacijente koji su stabilizovani na dozi od 150 mg:
1. injekcija u deltoidni mišić što pre, u dozi od 100 mg
2. naredna injekcija u deltoidni mišić nedelju dana kasnije (8. dan), u dozi od 100 mg
3. uspostavljanje normalnog ciklusa primene injekcija jednom mesečno bilo u deltoidni ili u glutealni mišić u dozi od 25 mg do 150 mg na osnovu individualne podnošljivosti i/ili efikasnosti.

Propuštena mesečna doza održavanja (> 6 meseci).
Ako je prošlo više od 6 meseci od poslednje injekcije leka Plisset, doziranje treba započeti kako je opisano za inicijalno uvođenje leka Plisset.

Posebne populacije

Stariji pacijenti
Efikasnost i bezbednost nisu utvrđeni kod starijih pacijenata (> 65 godina).

Generalno, preporučene doze leka Plisset za starije pacijente sa normalnom funkcijom bubrega su iste kao i za mlađe odrasle pacijente sa normalnom funkcijom bubrega. Međutim, budući da stariji pacijenti mogu da imaju oslabljenu funkciju bubrega, može biti neophodno prilagođavanje doze (videti odeljak *Oštećenje funkcije bubrega* za preporuke o doziranju kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega).

Oštećenje funkcije bubrega
Lek Plisset nije sistematski ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2). Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥50 do < 80 mL/min), preporučuje se da se terapija lekom Plisset započne dozom od 100 mg prvog dana terapije, a zatim dozom od 75 mg nedelju dana kasnije. Obe doze se primenjuju u deltoidni mišić. Preporučena doza održavanja jednom mesečno je 50 mg, sa rasponom od 25 mg do 100 mg, zavisno od individualne podnošljivosti i/ili efikasnosti.

Plisset se ne preporučuje kod pacijenata s umerenim ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 50 mL/min) (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije jetre
Na osnovu iskustva sa oralnim paliperidonom, nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Budući da paliperidon nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, kod ovih pacijenata potreban je oprez (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost leka Plisset kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Plisset je namenjen isključivo za intramuskularnu primenu. On se ne sme primenjivati na bilo koji drugi način. Treba ga ubrizgavati polako, duboko u deltoidni ili glutealni mišić. Svaku injekciju treba da daje zdravstveni radnik. Uvek treba celu dozu dati u vidu jedne injekcije. Doza se ne sme davati podeljena na više injekcija.

Uvodne doze koje se daju 1. i 8. dana se moraju primenjivati u deltoidni mišić da bi se brzo postigle terapijske koncentracije leka (videti odeljak 5.2). Posle druge početne doze, mesečne doze održavanja se mogu primenjivati ili u deltoidni ili u glutealni mišić. Prelazak sa glutealnog na deltoidni mišić (i obrnuto) treba uzeti u obzir u slučaju bola na mestu injekcije, neprijatnosti na mestu primene koja se ne podnosi dobro (videti odeljak 4.8). Takođe se preporučuje da se lek naizmenično primenjuje u levu i desnu stranu (videti u nastavku teksta).

Za uputstvo za upotrebu i rukovanje lekom Plisset, videti uputstvo u pakovanju (informacije namenjene zdravstvenim radnicima).

Primena u deltoidni mišić
Preporučena veličina igle za inicijalne doze i potom za doze održavanja leka Plisset u deltoidni mišić određena je telesnom masom pacijenta. Za pacijente telesne mase ≥ 90 kg, preporučuje se igla od 1 ½ inča, veličine 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Za pacijente telesne mase < 90 kg, preporučuje se igla od 1 inča, veličine 23 G (25,4 mm x 0,64 mm). Injekcije u deltoidni mišić treba davati naizmenično, u jednu, pa u drugu stranu.

Primena u glutealni mišić
Preporučena igla za terapiju održavanja lekom Plisset u glutealni mišić je 1 ½ inč, veličine 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Injekciju treba dati u gornji spoljašnji kvadrant glutealne regije. Injekcije u glutealni mišić treba davati naizmenično, u jednu, pa u drugu stranu.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, na risperidon ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upotreba kod pacijenata sa akutnom agitacijom ili u stanju teške psihoze

Lek Plisset ne treba koristiti za zbrinjavanje akutne agitacije ili teških psihotičnih stanja kada je neophodna momentalna kontrola simptoma.

QT interval

Potreban je oprez kada se paliperidon propisuje pacijentima za koje se zna da boluju od kardiovaskularnih bolesti ili kada u porodičnoj anamnezi imaju produženje QT intervala, kao i kada se istovremeno koriste drugi lekovi za koje se smatra da mogu da produže QT interval.

Neuroleptički maligni sindrom

Pri primeni paliperidona zabeležena je pojava neuroleptičkog malignog sindroma (NMS), koji se odlikuje hipertermijom, rigidnošću mišića, nestabilnošću autonomnog nervnog sistema, izmenjenim stanjem svesti i povećanim vrednostima kreatin fosfokinaze u serumu. Dodatni klinički znaci mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutnu bubrežnu insuficijenciju. Ako se kod pacijenta razviju znaci i simptomi koji ukazuju na NMS, primenu paliperidona treba prekinuti.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidalni simptomi

Lekovi sa svojstvima antagonista dopaminskih receptora dovode se u vezu sa indukcijom tardivne diskinezije, koja se odlikuje ritmičnim, nevoljnim pokretima, prvenstveno jezika i/ili lica. Ako se pojave znaci i simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti prekid primene svih antipsihotika, uključujući i paliperidon.

Neophodan je oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju psihostimulanse (npr. metilfenidat) i paliperidon jer se mogu javiti ekstrapiramidalni simptomi tokom podešavanja jednog ili oba leka. Preporučuje se postepeno ukidanje terapije stimulansom (videti odeljak 4.5).

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza

Prijavljeni su slučajevi leukopenije, neutropenije i agranulocitoze pri primeni leka Plisset.
Tokom postmarketinškog praćenja veoma retko je prijavljivana agranulocitoza (< 1/10000 pacijenata). Tokom prvih nekoliko meseci terapije treba pratiti pacijente sa istorijom klinički značajnog malog broja leukocita ili lekom izazvane leukopenije/neutropenije i razmotriti prekid primene leka Plisset pri pojavi prvog znaka klinički značajnog smanjenja broja leukocita u odsustvu drugih uzročnih faktora. Pacijente sa klinički značajnom neutropenijom treba pažljivo pratiti zbog pojave groznice ili drugih simptoma ili znakova infekcije, i odmah lečiti ako se jave takvi simptomi i znaci. Primenu leka Plisset treba prekinuti kod pacijenata sa teškom neutropenijom (apsolutni broj neutrofila < 1 x 10^9/L) i kod njih treba pratiti broj leukocita sve do oporavka.

Reakcije preosetljivosti

Anafilaktičke reakcije kod pacijenata koji su prethodno podnosili oralni risperidon ili oralni paliperidon retko su prijavljivane tokom postmarketinškog perioda (videti odeljke 4.1 i 4.8).

Ukoliko se jave reakcije preosetljivosti, primenu leka Plisset treba prekinuti; započeti opšte suportivne mere koje su klinički adekvatne i pratiti stanje pacijenta sve dok se ne povuku znaci i simptomi (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Hiperglikemija i dijabetes mellitus

Tokom terapije paliperidonom zabeleženi su slučajevi hiperglikemije, dijabetes mellitusa i pogoršanje već postojećeg dijabetesa, uključujući dijabetesnu komu i ketoacidozu. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje u skladu sa smernicama za primenu antipsihotika. Pacijente koji su na terapiji lekom Plisset treba pratiti zbog simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost). Takođe, treba redovno pratiti pacijente sa dijabetes mellitusom zbog mogućeg pogoršanja kontrole glukoze.

Povećanje telesne mase

Pri primeni leka Plisset zabeleženo je značajno povećanje telesne mase. Telesnu masu treba redovno kontrolisati.

Primena kod pacijenata sa prolaktin-zavisnim tumorima

Ispitivanja tkivnih kultura ukazuju da prolaktin kod ljudi može da stimuliše rast ćelija tumora dojke. Iako do sada u kliničkim i epidemiološkim studijama nije utvrđena jasna veza sa primenom antipsihotika, preporučuje se oprez kod pacijenata sa relevantnom medicinskom istorijom. Paliperidon treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa prethodno prisutnim tumorima koji bi mogli biti prolaktin-zavisni.

Ortostatska hipotenzija

Paliperidon može da izazove ortostatsku hipotenziju kod nekih pacijenata na osnovu svoje alfa-blokatorske aktivnosti.
Na osnovu objedinjenih podataka iz tri placebom kontrolisane, šestonedeljne studije sa fiksnim dozama oralnog paliperidona u obliku tableta sa produženim oslobađanjem (3, 6, 9 i 12 mg), zabeležena je ortostatska hipotenzija kod 2,5% ispitanika lečenih oralnim paliperidonom u poređenju sa 0,8% onih koji su primali placebo. Lek Plisset treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa potvrđenim kardiovaskularnim bolestima (npr. srčana insuficijencija, infarkt miokarda ili ishemija, poremećaji provodljivosti), cerebrovaskularnom bolešću ili stanjima koja su predispozicija za hipotenziju (npr. dehidratacija i hipovolemija).

Konvulzije

Lek Plisset treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa istorijom konvulzija ili drugim stanjima koja potencijalno snižavaju prag za konvulzije.

Oštećenje funkcije bubrega

Koncentracije paliperidona u plazmi su povećane kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i zato se preporučuje prilagođavanje doza kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega. Lek Plisset se ne preporučuje kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 mL/min) (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nema dostupnih podataka o upotrebi ovog leka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-*

Pugh klasa C). Preporučuje se oprez ako se paliperidon koristi kod ovih pacijenata.

Stariji pacijenti sa demencijom

Lek Plisset nije ispitivan kod starijih pacijenata sa demencijom. Lek Plisset treba primenjivati oprezno kod starijih pacijenata sa demencijom koji imaju faktore rizika za moždani udar.

Smatra se da iskustva sa risperidonom prikazana u tekstu koji sledi važe i za paliperidon.

Ukupni mortalitet
Meta-analiza 17 kontrolisanih kliničkih studija pokazala je da su stariji pacijenti sa demencijom lečeni drugim atipičnim antipsihoticima, uključujući risperidon, aripiprazol, olanzapin i kvetiapin imali povećan rizik od mortaliteta u poređenju sa placebom. Učestalost mortaliteta iznosila je 4% kod pacijenata lečenih risperidonom, u poređenju sa 3,1% kod pacijenata koji su primali placebo.

Cerebrovaskularne neželjene reakcije
U randomizovanim, placebo-kontrolisanim kliničkim studijama na populaciji sa demencijom zabeležen je približno tri puta veći rizik od cerebrovaskularnih neželjenih reakcija pri primeni nekih atipičnih antipsihotika, uključujući risperidon, aripiprazol i olanzapin. Nije poznat mehanizam tog povećanog rizika.

Parkinsonova bolest i demencija sa Levijevim telima

Lekari treba da procene rizike u odnosu na koristi kada propisuju lek Plisset pacijentima sa Parkinsonovom bolešću ili demencijom sa Levijevim telima (DLB) jer obe ove grupe mogu imati povećan rizik od razvoja neuroleptičkog malignog sindroma, kao i povećanu osetljivost na antipsihotike. Osim ekstrapiramidalnih simptoma, manifestacije ove povećane osetljivosti mogu da uključuju konfuziju, optundaciju i posturalnu nestabilnost sa čestim padovima.

Priapizam

Zabeleženo je da antipsihotični lekovi (uključujući risperidon) sa alfa-adrenergičkim blokatorskim dejstvom mogu da izazovu priapizam. Tokom postmarketinškog praćenja, priapizam je takođe zabeležen pri oralnoj primeni paliperidona, koji je aktivni metabolit risperidona. Pacijente treba uputiti da traže hitnu lekarsku pomoć u slučaju da priapizam ne prođe u roku od 4 sata.

Regulacija telesne temperature

Antipsihoticima se pripisuje poremećaj sposobnosti organizma da snižava osnovnu telesnu temperaturu. Savetuje se odgovarajuća zaštita kada se lek Plisset propisuje pacijentima koji će se izlagati stanjima koja mogu da doprinesu povećanju osnovne telesne temperature, npr. naporna fizička aktivnost, izlaganje velikoj vrućini, istovremeno uzimanje lekova sa antiholinergičkom aktivnošću ili uslovi dehidratacije.

Venska tromboembolija

Tokom lečenja antipsihoticima zabeleženi su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Budući da pacijenti koji uzimaju antipsihotike često imaju stečene faktore rizika za razvoj VTE, pre i tokom terapije lekom Plisset potrebno je identifikovati sve moguće faktore rizika za VTE i preduzeti preventivne mere.

Antiemetičko dejstvo

U predkliničkim studijama sa paliperidonom je zabeleženo antiemetičko dejstvo. Ako se javi kod ljudi, ovo dejstvo može da maskira znake i simptome predoziranja nekim lekovima ili stanja kao što su opstrukcija creva, *Reye*-ov sindrom i tumor mozga.

Primena

Treba voditi računa da se izbegne slučajna primena leka Plisset u krvni sud.

Intraoperativni sindrom mekog irisa

Intraoperativni sindrom mekog irisa (engl. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome* – IFIS) uočen je za vreme operacije katarakte ili glaukoma kod pacijenata koji su na terapiji lekovima sa alfa 1a-adrenergičkim antagonističkim dejstvom, kao što je lek Plisset (videti odeljak 4.8)

IFIS može da poveća rizik od očnih komplikacija tokom i posle operacije. Oftalmološki hirurg treba da bude upoznat sa trenutnom ili ranijom upotrebom lekova sa 1a-adrenergičkim antagonističkim dejstvom pre operacije. Potencijalna korist od prekida terapija 1a-adrenergičkim blokatorima pre operacije katarakte nije ustanovljena i treba je odmeriti u odnosu na rizik od prekida terapije antipsihotikom.

Pomoćne supstance
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Savetuje se oprez kada se lek Plisset propisuje zajedno sa lekovima za koje se zna da produžavaju QT interval, npr. klasa IA antiaritmika (npr. kinidin, dizopiramid) i klasa III antiaritmika (npr. amiodaron, sotalol), neki antihistaminici, neki drugi antipsihotici i neki antimalarici (npr. meflokin). Ova lista je samo indikativna i nije kompletna.

Mogući uticaj leka Plisset na druge lekove

Ne očekuje se da paliperidon izazove klinički značajne farmakokinetičke interakcije sa lekovima koji se metabolišu putem izoenzima citohroma P-450.

Pošto paliperidon primarno deluje na centralni nervni sistem (CNS) (videti odeljak 4.8), paliperidon treba oprezno primenjivati u kombinaciji sa drugim lekovima sa centralnim delovanjem, npr. anksioliticima, većinom antipsihotika, hipnoticima, opijatima itd. ili alkoholom.

Paliperidon može da antagonizuje dejstvo levodope i drugih dopaminskih agonista. Ako je takva kombinacija neophodna, posebno u terminalnom stadijumu Parkinsonove bolesti, treba propisati najnižu efektivnu dozu svakog od ovih lekova.

Zbog potencijala leka Plisset da izazove ortostatsku hipotenziju (videti odeljak 4.4), može doći do aditivnog dejstva kada se lek Plisset primenjuje zajedno sa drugim lekovima koji imaju isti potencijal, npr. drugim antipsihoticima, tricikličnim antidepresivima.

Savetuje se oprez kada se paliperidon kombinuje sa drugim lekovima za koje se zna da snižavaju prag za konvulzije (t.j. fenotiazini ili butirofenoni, triciklični antidepresivi ili selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina - SSRI, tramadol, meflokin itd.).

Istovremena primena oralnog paliperidona u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u stanju ravnoteže (12 mg jednom dnevno) sa divalproeks-natrijum tabletama sa produženim oslobađanjem (500 mg do 2000 mg jednom dnevno) nije uticala na farmakokinetiku valproata u stanju ravnoteže.

Nisu sprovedene studije interakcije između leka Plisset i litijuma, međutim, javljanje farmakokinetičke interakcije nije verovatno.

Mogući uticaj drugih lekova na lek Plisset

In vitro studije ukazuju na to da CYP2D6 i CYP3A4 mogu da budu minimalno uključeni u metabolizam

paliperidona, ali nema dokaza niti *in vitro,* niti *in vivo* da ovi izoenzimi imaju značajnu ulogu u metabolizmu paliperidona. Istovremena primena oralnog paliperidona sa paroksetinom, snažnim CYP2D6 inhibitorom, nije pokazala klinički značajno dejstvo na farmakokinetiku paliperidona.

Istovremena primena oralnog paliperidona sa produženim oslobađanjem jednom dnevno i karbamazepina u dozi od 200 mg dva puta dnevno, dovodila je do smanjenja od približno 37% srednje vrednosti C_{max} i AUC paliperidona u stanju ravnoteže. Ovo smanjenje je u velikoj meri uzrokovano 35%-tnim povećanjem bubrežnog klirensa paliperidona, do koga verovatno dolazi kao rezultat indukcije bubrežnog P-glikoproteina karbamazepinom. Malo smanjenje količine aktivne supstance koja se u nepromenjenom obliku izluči urinom ukazuje na mali uticaj na CYP metabolizam ili biološku raspoloživost paliperidona kada se primenjuje istovremeno sa karbamazepinom. Veće smanjenje koncentracije paliperidona u plazmi može da se javi ako se primenjuju veće doze karbamazepina. Kada se uvodi karbamazepin, dozu leka Plisset trebalo bi ponovo proceniti, i ako je neophodno, povećati je. Obrnuto, kada se karbamazepin ukida, dozu leka Plisset trebalo bi ponovo proceniti, i ako je neophodno, smanjiti je.

Istovremena primena pojedinačne doze oralnog paliperidona u obliku tableta sa produženim oslobađanjem od 12 mg sa divalproeks-natrijum tabletama sa produženim oslobađanjem (dve tablete od 500 mg jednom dnevno) dovodila je do povećanja od oko 50% vrednosti C_{max} i AUC paliperidona, verovatno kao rezultat povećane oralne resorpcije. Budući da nije zabeležen nikakav uticaj na sistemski klirens, ne očekuje se klinički značajna interakcija između divalproeks-natrijum tableta sa produženim oslobađanjem i leka Plisset intramuskularnih injekcija. Ova interakcija nije ispitivana sa lekom Plisset.

Istovremena primena leka Plisset sa risperidonom ili oralnim paliperidonom

S obzirom na to da je paliperidon glavni aktivni metabolit risperidona, treba biti oprezan kada se lek Plisset daje istovremeno sa risperidonom ili oralnim paliperidonom tokom dužih vremenskih perioda. Bezbednosni podaci koji se odnose na istovremenu upotrebu leka Plisset sa drugim antipsihoticima su ograničeni.

Istovremena primena leka Plisset sa psihostimulansima

Istovremena primena psihostimulanasa (npr. metilfenidat) i paliperidona može izazvati ekstrapiramidalne simptome pri promeni jednog ili oba terapijska režima (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o upotrebi paliperidona tokom trudnoće. U studijama na životinjama intramuskularno ubrizgan paliperidonpalmitat i oralno primenjeni paliperidon nisu bili teratogeni, ali su zabeleženi drugi oblici reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Kod novorođenčadi koja su tokom trećeg trimestra trudnoće bila izložena paliperidonu nakon rođenja postoji rizik od javljanja neželjenih reakcija, uključujući ekstrapiramidalne i/ili apstinencijalne simptome, koji mogu varirati u težini i trajanju. Prijavljeni su slučajevi agitacije, hipertonije, hipotonije, tremora, somnolencije, respiratornog distresa ili poremećaja hranjenja. Prema tome, novorođenčad treba pažljivo nadgledati.
Lek Plisset se ne sme koristiti tokom trudnoće osim ukoliko to nije apsolutno neophodno.

Dojenje
Paliperidon se izlučuje u majčino mleko, u meri koja dovodi do toga da je uticaj na odojče verovatan ukoliko se kod majke koja doji primenjuju terapijske doze. Lek Plisset ne treba koristiti tokom dojenja.

Plodnost
U pretkliničkim studijama nisu zabeležena relevantna dejstva.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Paliperidon može da ima mali ili umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama zbog potencijalnih dejstava na nervni sistem i vid, kao što su sedacija, somnolencija, sinkopa, zamagljen vid (videti odeljak 4.8). Zbog toga, pacijente treba savetovati da za vreme terapije nije dozvoljeno upravljanje vozilima i rukovanje mašinama sve dok se ne utvrdi njihova individualna osetljivost na lek Plisset.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije zabeležene u kliničkim studijama bile su nesanica, glavobolja, anksioznost, infekcije gornjeg respiratornog trakta, reakcije na mestu injekcija, parkinsonizam, povećanje telesne mase, akatizija, agitacija, sedacija/somnolencija, mučnina, konstipacija, vrtoglavica, koštanomišićni bol, tahikardija, tremor, bol u abdomenu, povraćanje, dijareja, umor i distonija. Od navedenih neželjenih reakcija, pokazalo se da su akatizija i sedacija/somnolencija bile dozno zavisne.

Tabelarna lista neželjenih reakcija

U tabeli u nastavku teksta, navedene su sve neželjene reakcije po učestalosti, procenjene na osnovu primene paliperidonpalmitata u kliničkim studijama. Učestalosti su definisane na sledeći način: *veoma često* (≥1/10), *često* (≥ 1/100 do < 1/10), *povremeno* (≥ 1/1000 do < 1/100), *retko* (≥ 1/10000 do < 1/1000), *veoma retko* (< 1/10000) i *nepoznate učestalosti* (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	**Neželjene reakcije**				
	Učestalost				
	Veoma često	**Često**	**Povremeno**	**Retko**	**Nepoznate učestalosti** [a]
Infekcije i infestacije		infekcija gornjeg respiratornog trakta, infekcija urinarnog trakta, influenca	pneumonija, bronhitis, infekcija respiratornog trakta, sinuzitis, cistitis, infekcija uha, tonzilitis, onihomikoza, celulitis, supkutani apces	infekcija oka akarodermatitis	
Poremećaji krvi i limfnog sistema			smanjenje broja leukocita, anemija	neutropenija, trombocitopenija, povećan broj eozinofila	agranulocitoza
Poremećaji imunskog sistema			preosetljivost		anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija[b]		neodgovarajuća sekrecija antidiuretskog hormona, prisutna glukoza u urinu	

Poremećaji metabolizma i ishrane		hiperglikemija, povećanje telesne mase, smanjenje telesne mase, smanjen apetit	dijabetes mellitus[d], hiperinsulinemija, povećan apetit, anoreksija, povećan nivo triglicerida u krvi, povećan nivo holesterola u krvi	dijabetična ketoacidoza, hipoglikemija, polidipsija	intoksikacija vodom
Psihijatrijski poremećaji	nesanica[e]	agitacija, depresija, anksioznost	poremećaj spavanja, manija, smanjen libido, nervoza, noćne more	katatonija, stanje konfuzije, somnambulizam, efekat otupelosti, anorgazmija	poremećaj ishrane povezan sa spavanjem
Poremećaji nervnog sistema		parkinsonizam[c], akatizija[c], sedacija/somnolencija, distonija[c], vrtoglavica, diskinezija[c], tremor, glavobolja	tardivna diskinezija, sinkopa, psihomotorna hiperaktivnost, posturalna vrtoglavica, poremećaj pažnje, dizartrija, disgeuzija, hipoestezija, parestezija	neuroleptički maligni sindrom, cerebralna ishemija, izostanak odgovora na stimulus, gubitak svesti, smanjen nivo svesti, konvulzije[e], poremećaj ravnoteže, abnormalna koordinacija, titubacija glave	dijabetesna koma
Poremećaji oka			zamagljen vid, konjunktivitis, suvo oko	glaukom, poremećaj pokretanja očiju, kolutanje očima, fotofobija, pojačana lakrimacija, okularna hiperemija	sindrom mekog irisa (intraoperativno)
Poremećaji uha i labirinta			vertigo, tinitus, bol u uhu		
Kardiološki poremećaji		tahikardija	atrioventrikularni blok, poremećaj sprovođenja, QT produžen na elektrokardiogramu, sindrom posturalne ortostatske tahikardije, bradikardija, abnormalan elektrokardiogram, palpitacije	atrijalna fibrilacija, sinusna aritmija	
Vaskularni poremećaji		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska hipotenzija	plućna embolija, venska tromboza, talasi vrućine	ishemija

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		kašalj, nazalna kongestija	dispneja, faringolaringealni bol, epistaksa	sindrom apneje u snu, plućna kongestija, kongestija respiratornog trakta, krepitacije, zviždanje u grudima	hiperventilacija, aspiraciona pneumonija, disfonija
Gastrointestinaln i poremećaji		bol u abdomenu, povraćanje, mučnina, konstipacija, dijareja, dispepsija, zubobolja	abdominalna nelagodnost, gastroenteritis, disfagija, suva usta, flatulencija	pankreatitis, intestinalna opstrukcija, otok jezika, fekalna inkontinencija, fekalom, heilitis	ileus
Hepatobilijarni poremećaji		povećanje transaminaza	povećanje gama-glutamil transferaze, povećanje vrednosti enzima jetre		žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			urtikarija, pruritus, osip, alopecija, ekcem, suva koža, eritem, akne	osip izazvan lekom, hiperkeratoza, seboroični dermatitis, perut	*Stevens-Johnson*-ov sindrom/toksična epidermalna nekroloza, angioedem, promena boje kože
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		mišićno-koštani bol, bol u leđima, artralgija	povećanje kreatin fosfokinaze u krvi, mišićni spazmi, ukočenost zglobova, slabost mišića	rabdomioliza, oticanje zglobova	abnormalan položaj tela
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			urinarna inkontinencija, polakiurija, dizurija	retencija urina	
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja					neonatalni apstinencijalni sindrom (videti odeljak 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		amenoreja	erektilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije, menstrualni poremećaj[e], ginekomastija, galaktoreja, seksualna disfunkcija, bol u dojkama	prijapizam, nelagodnost u dojkama, nabrekle dojke, uvećanje dojki, vaginalni sekret	

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		pireksija, astenija, umor, reakcija na mestu injekcije	edem lica, edem[e], povećana telesna temperatura, abnormalan hod, bol u grudima, nelagodnost u grudima, malaksalost, induracija	hipotermija, jeza, žeđ, apstinencijalni sindrom, apsces na mestu injekcije, celulitis na mestu injekcije, cista na mestu injekcije, hematom na mestu injekcije	smanjena telesna temperatura, nekroza na mestu injekcije, ulceracija na mestu injekcije
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			pad		

[a] Učestalost neželjenih reakcija je definisana kao „nepoznata“ zato što one nisu zabeležene u kliničkim studijama sa paliperidonpalmitatom. One su izvedene ili iz spontanih postmarketinških izveštaja pa se učestalost ne može odrediti ili su izvedene iz podataka dobijenih iz kliničkih studija risperidona (bilo koja formulacija) ili oralnog paliperidona i/ili postmarketinških izveštaja.
[b] Videti u nastavku teksta „Hiperprolaktinemija“
[c] Videti u nastavku teksta „Ekstrapiramidalni simptomi“
[d] U placebom kontrolisanim ispitivanjima, dijabetes mellitus je prijavljen kod 0,32% ispitanika koji su lečeni paliperidonom u poređenju sa 0,39% u placebo grupi. Ukupna učestalost iz svih kliničkih studija bila je 0,65% kod svih ispitanika lečenih paliperidonpalmitatom.
[e] **Nesanica uključuje:** početnu nesanicu, nesanicu u toku noći; **Konvulzije uključuju:** konvulzije tipa grand mal; **Edem uključuje:** generalizovani edem, periferni edem, testasti edem; **Poremećaj menstruacije uključuje:** kašnjenje menstruacije, neredovne menstruacije, oligomenoreju.

Neželjene reakcije zabeležene sa formulacijama risperidona

Paliperidon je aktivni metabolit risperidona pa su zbog toga profili neželjenih reakcija na ova jedinjenja (uključujući i oralne formulacije i formulacije u vidu injekcija) relevantni jedan u odnosu na drugi.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Anafilaktička reakcija
Retko su prijavljivani slučajevi anafilaktičkih reakcija posle injekcije leka Plisset tokom postmarketinškog iskustva kod pacijenata koji su ranije podnosili oralni risperidon ili oralni paliperidon (videti odeljak 4.4)

Reakcije na mestu injekcije
Najčešće beležena neželjena reakcija povezana sa mestom primene injekcije bila je bol. Većina ovih reakcija bile su blage do umerene težine. Procene bola na mestu primene od strane ispitanika na osnovu vizuelne analogne skale su imale tendenciju smanjivanja kako učestalosti tako i intenziteta tokom vremena u svim studijama paliperidona faze 2 i 3. Injekcije u deltoidni mišić su se doživljavale kao neznatno bolnije od onih u glutealni mišić. Druge reakcije na mestu primene uglavnom su bile blagog intenziteta i uključivale su induraciju (često), pruritus (povremeno) i pojavu čvorova (retko).

Ekstrapiramidalni simptomi (EPS)
EPS su obuhvatili zbirnu analizu sledećih termina: parkinsonizam (uključujući hipersekreciju salive, koštano-mišinu ukočenost, parkinsonizam, simptom zupčastog točka, bradikinezuju, hipokineziju, hipomimiju, zategnutost mišića, akineziju, ukočenost vrata, ukočenost mišića, hod karakterističan za parkinsonovu bolest, abnormalan glabelarni refleks i tremor pri mirovanju karakterističan za Parkinsonovu bolest), akatiziju (uključuje akatizuju, nemir, hiperkineziju i sindrom nemirnih nogu), diskineziju (diskinezija, mišićni trzaji, horeoatetoza, atetoza i mioklonus), distoniju (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), i tremor. Treba napomenuti da je uključen širi spektar simptoma koji ne moraju da budu ekstrapiramidalnog porekla.

Povećanje telesne mase
U jednoj 13-onedeljnoj studiji sa početnom dozom od 150 mg, procenat ispitanika sa abnormalnim povećanjem telesne mase ≥7% pokazao je dozno zavisni trend, pri čemu je učestalost u grupi koja je primala placebo iznosila 5%, u poređenju sa 6%, 8% i 13% kod pacijenata koji su primali paliperidon u dozi od 25mg, 100mg, odnosno 150 mg.

Tokom 33 nedelje otvorene studije za prelazak/održavanje dugoročne prevencije recidiva, 12% ispitanika koji su lečeni paliperidonom ispunilo je ovaj kriterijum (povećanjem telesne mase ≥ 7% od dvostruko slepe faze do krajnje tačke); srednja (SD) promena telesne mase od početka otvorene faze iznosila je +0,7 (4,79) kg.

Hiperprolaktinemija
U kliničkim studijama je zabeleženo srednje povećanje serumskog prolaktina kod ispitanika oba pola koji su dobijali paliperidon. Neželjene reakcije koje mogu da ukazuju na povećanje nivoa prolaktina (npr. amenoreja, galaktoreja, menstrualni poremećaji, ginekomastija) zabeleženi su kod ukupno < 1% ispitanika

Dejstva koja se odnose na klasu lekova

Pri primeni antipsihotika može da dođe do produženja QT intervala, ventrikularnih aritmija (ventrikularne fibrilacije, ventrikularne tahikardije), iznenadne neobjašnjive smrti, srčanog zastoja i *torsade de pointes*.

Tokom terapije antipsihoticima zabeleženi su slučajevi venske tromboembolije, uključujući i slučajeve plućne embolije i duboke venske tromboze (učestalost je nepoznata).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Generalno, očekivani znaci i simptomi su oni koji su rezultat prekomerno izraženih poznatih farmakoloških dejstava paliperidona, t.j. pospanost i sedacija, tahikardija i hipotenzija, produženje QT intervala i ekstrapiramidalni simptomi. *Torsade de pointes* i ventrikularna fibrilacija su zabeleženi kod jednog pacijenta kod koga je do predoziranja došlo oralnim paliperidonom. U slučaju akutnog predoziranja, treba uzeti u obzir mogućnost da je do predoziranja došlo primenom više lekova.

Zbrinjavanje

Kada se procenjuju terapijske potrebe i oporavak treba uzeti u obzir produženo oslobađanje leka, kao i dugo poluvreme eliminacije paliperidona. Ne postoji specifičan antidot za paliperidon. Potrebno je primeniti opšte

potporne mere, uspostaviti i održavati prohodnost disajnih puteva i obezbediti adekvatnu oksigenaciju i ventilaciju.

Potrebno je odmah započeti kardiovaskularni monitoring koji treba da uključuje i kontinuirano elektrokardiografsko praćenje zbog moguće pojave aritmija. Hipotenziju i cirkulatorni kolaps treba lečiti adekvatnim merama kao što su intravenska nadoknada tečnosti i/ili simpatomimetički agensi. U slučaju teških ekstrapiramidalnih simptoma, treba primeniti antiholinergičke agense. Pacijenta je potrebno strogo nadgledati i pratiti sve do oporavka.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psiholeptici, ostali antipsihotici

ATC šifra: N05AX13

Paliperidon sadrži racemsku mešavinu (+) i (-) paliperidona.

Mehanizam dejstva

Paliperidon je selektivni blokator monoaminskog dejstva, čija se farmakološka svojstva razlikuju od klasičnih neuroleptika. Paliperidon se snažno vezuje za serotonergičke 5-HT2 i dopaminergičke D2-receptore. Paliperidon blokira i alfa-1 adrenergičke receptore i u nešto manjoj meri H1-histaminske i alfa-2 adrenergičke receptore. Farmakološka aktivnost (+) i (-) enantiomera paliperidona je kvalitativno i kvantitativno slična.

Paliperidon se ne vezuje za holinergičke receptore. Iako je paliperidon snažan D2-antagonist, na osnovu čega se veruje da uklanja pozitivne simptome shizofrenije, on manje uzrokuje katalepsiju i manje smanjuje motorne funkcije nego klasični neuroleptici. Dominantni centralni antagonizam serotonina može da smanji tendenciju paliperidona da uzrokuje ekstrapiramidalna neželjena dejstva.

Klinička efikasnost i bezbednost

Akutna terapija shizofrenije
Efikasnost paliperidona za akutno lečenje shizofrenije utvrđena je u četiri kratkoročne (jedna u trajanju od 9 nedelja i tri u trajanju od 13 nedelja) dvostruko slepe, randomizovane, placebom-kontrolisane studije sa fiksnom dozom leka, sprovedene kod odraslih hospitalizovanih pacijenata sa akutnim recidivom koji su ispunjavali kriterijume DSM-IV za shizofreniju. Fiksne doze paliperidona u ovim studijama davane su 1, 8. i 36. dana studije koja je trajala 9 nedelja, i dodatno 64. dana u 13-nedeljnim studijama. Tokom akutne terapije shizofrenije paliperidonom, nije bilo potrebe za dodatnim oralnim antipsihoticima. Primarni parametar praćenja efikasnosti definisan je kao smanjenje ukupnih skorova na skali pozitivnih i negativnih sindroma šizofrenije (PANSS), kao što je pokazano u tabeli u nastavku teksta. PANSS predstavlja validirani upitnik sa više stavki koji uključuje pet faktora za procenu pozitivnih simptoma, negativnih simptoma, dezorganizovanih misli, nekontrolisanog neprijateljskog ponašanja/uzbuđenja i anksioznosti/depresije. Funkcionisanje pacijenata je procenjivano korišćenjem skale ličnih i socijalnih performansi (*Personal and Social Performance* - PSP). PSP je validirana klinički rangirana skala kojom se meri lično i socijalno funkcionisanje u četiri domena: društveno korisne aktivnosti (rad i učenje), lični i socijalni odnosi, briga o sebi i uznemirujuće i agresivno ponašanje.

U jednoj 13-onedeljnoj studiji (n=636) u kojoj su upoređivane tri fiksne doze paliperidona (inicijalna injekcija od 150 mg u deltoidni mišić posle čega su sledile 3 injekcije u glutealni ili deltoidni mišić od 25 mg/4 nedelje, 100 mg/4 nedelje ili 150 mg/4 nedelje) sa placebom; sve tri doze paliperidona bile su superiorne u odnosu na placebo u poboljšanju ukupnog skora PANSS. U ovoj studiji doze od 100 mg/4 nedelje i 150 mg /4 nedelje, ali ne i doza od 25 mg/4 nedelje, pokazale su statističku superiornost u odnosu na placebo kada se radi o skoru PSP. Ovi rezultati potvrđuju efikasnost tokom celog trajanja terapije, a

poboljšanje rezultata PANSS se beleži već 4. dana, dok su se grupe koje su primale doze paliperidona od 25 mg i 150 mg do 8. dana značajno razlikovale od placeba.

Rezultati drugih studija su takođe pokazali statistički značajne rezultate u korist paliperidona, osim za dozu od 50 mg u jednoj studiji (videti tabelu u nastavku teksta).

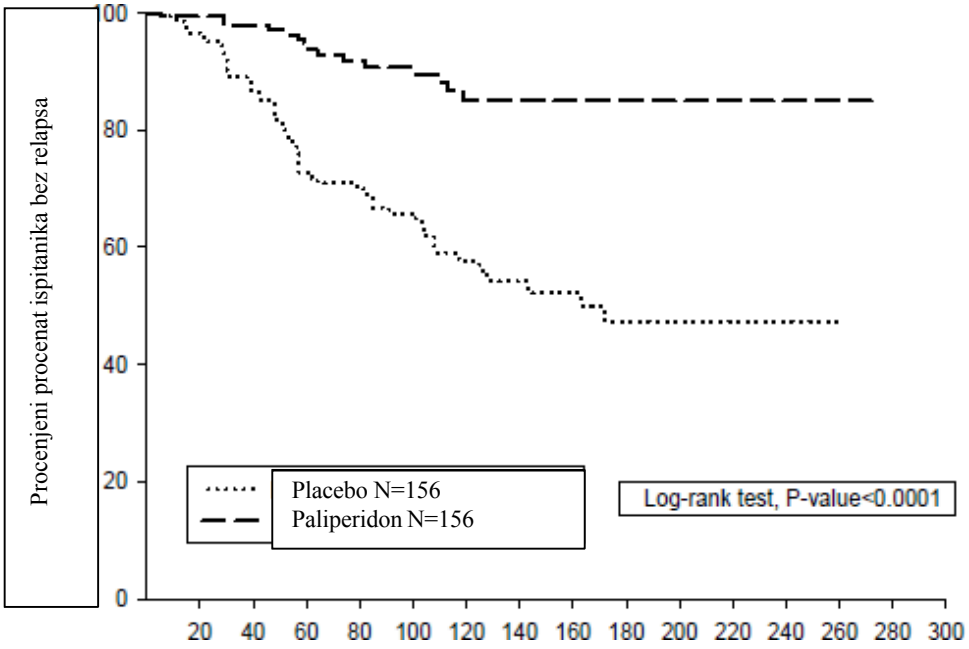
Skala pozitivnih i negativnih sindroma za shizofreniju (PANSS) - ukupan skor - promena od početnih vrednosti do krajnje tačke - LOCF za studije R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 i R092670-PSY-3007: Skup primarnih analiza efikasnosti					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155	--	n = 161	n = 60
Srednja početna vrednost (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Srednja promena (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)		-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
p-vrednost (u odnosu na placebo)	--	0,034		<0,001	<0,001
R092670-PSY-3003	n = 132	--	n = 93	n = 94	n = 30
Srednja početna vrednost (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Srednja promena (SD)	-4,1 (21,01)		-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
p-vrednost (u odnosu na placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Srednja početna vrednost (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Srednja promena (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
p-vrednost (u odnosu na placebo)	--	0,015	0,017	<0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Srednja početna vrednost (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Srednja promena (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
p-vrednost (u odnosu na placebo)	--		0,001	<0,0001	

*Za studiju R092670-PSY-3007 početna doza od 150 mg davana je svim ispitanicima u terapijskim grupama koje su primale paliperidon prvog dana, a potom je davana dodeljena doza

Napomena: negativna promena skora označava poboljšanje.

Održavanje kontrole simptoma i odlaganje recidiva shizofrenije

Efikasnost leka paliperidon u održavanju kontrole simptoma i odlaganju relapsa shizofrenije utvrđeno je u dugotrajnoj, dvostruko slepoj, placebom kontrolisanoj studiji sa fleksibilnom dozom leka, koja je uključivala 849 odraslih (ali ne gerijatrijskih) ispitanika koji su ispunjavali kriterijume DSM-IV za shizofreniju. Ova studija je obuhvatila 33-nedeljnu otvorenu fazu akutne terapije i stabilizacije, randomizovanu, dvostruko-slepu placebom kontrolisanu fazu praćenja eventualne pojave relapsa i otvoreni nastavak u trajanju od 52 nedelje. U ovoj studiji su korišćene doze paliperidona od 25, 50, 75 i 100 mg, primenjene jednom mesečno; doza od 75 mg bila je dozvoljena samo tokom 52-nedeljnog otvorenog nastavka. Ispitanici su tokom 9-nedeljnog prelaznog perioda inicijalno primili fleksibilne doze paliperidona (25-100 mg), posle čega je sledio period održavanja od 24 nedelje, u kojem se tražilo da pacijenti imaju skor PANSS $\leq$ 75. Prilagođavanje doze bilo je dozvoljeno samo u prvih 12 nedelja perioda održavanja. U dvostruko slepoj fazi različitog trajanja, ukupno 410 stabilizovanih pacijenata randomizirano je da primaju ili paliperidon (srednje trajanje 171 dan [raspon od 1 dana do 407 dana]) ili placebo (srednje trajanje 105 dana [raspon od 8 dana do 441 dana]) sve do pojave relapsa simptoma shizofrenije. Ova studija je rano prekinuta zbog efikasnosti, jer je kod pacijenata koji su primali paliperidon zabeleženo značajno duže vreme do pojave relapsa ($p < 0,0001$, Slika 1) u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (stepen sigurnosti = 4,32; 95% CI: 2,4-7,7).



Slika 1: Kaplan-Meierov grafikon vremena do relapsa - među-analiza (među-analiza za pacijente sa namerom da se leče)

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je povukla obavezu da se podnose rezultati studija sa referentnim lekom koji sadrži paliperidon kod svih podgrupa pedijatrijske populacije sa shizofrenijom. Videti odeljak 4.2 za informacije u vezi sa pedijatrijskom upotrebom.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija i distribucija

Paliperidonpalmitat je estar palmitinske kiseline, proleka paliperidona. Zbog izuzetno slabe rastvorljivosti u vodi, paliperidonpalmitat se sporo rastvara posle intramuskularne injekcije pre nego što se hidrolizuje u paliperidon i resorbuje u sistemsku cirkulaciju. Posle pojedinačne intramuskularne doze, koncentracije paliperidona u plazmi postepeno rastu kako bi dostigle maksimalne koncentracije u plazmi sa srednjim T_{max} od 13 dana. Oslobađanje aktivne supstance počinje već prvog dana i traje najmanje 4 meseca.

Posle intramuskularne injekcije pojedinačne doze (25-150 mg) u deltoidni mišić, beleži se u proseku 28% veća vrednost C_{max} nego kada se injekcija daje u glutealni mišić. Dve inicijalne intramuskularne injekcije u deltoidni mišić (150 mg prvog dana i 100 mg 8. dana) pomažu da se brzo dostignu terapijske koncentracije. Profil oslobađanja i režim doziranja paliperidona dovode do održivih terapijskih koncentracija. Ukupna izloženost paliperidonu posle intramuskularne injekcije paliperidona proporcionalna je dozi u rasponu doza od 25-150 mg, a manje dozno srazmerna kada se radi o vrednosti C_{max} za doze preko 50 mg. Srednji odnos, u stanju ravnoteže, maksimalne i minimalne (pred narednu dozu) koncentracije paliperidona posle doze od 100 mg bio je 1,8 posle primene injekcije u glutealni mišić i 2,2 posle primene injekcije u deltoidni mišić.

Srednje poluvreme eliminacije paliperidona nakon primene intramuskularne injekcije paliperidona u rasponu doza od 25-150 mg kretalo se od 25 do 49 dana.

Apsolutna biološka raspoloživost paliperidonpalmitata posle intramuskularne injekcije paliperidona iznosi 100%.

Po davanju paliperidon palmitata (+) i (-) enantiomeri paliperidona se uzajamno konvertuju i dostižu odnos AUC između (+) i (-) enantiomera od približno 1,6-1,8.

Vezivanje racemskog paliperidona za proteine plazme iznosi 74%.

Biotransformacija i eliminacija

Nedelju dana nakon primene jedne oralne doze od 1 mg ^{14}C-paliperidona sa trenutnim oslobađanjem, 59% doze se izluči urinom u neizmenjenom obliku, što govori da se paliperidon ne metaboliše ekstenzivno u jetri. Približno 80% primenjene radioaktivne doze pronađeno je u urinu, a 11% u fecesu. *In vivo* su identifikovana četiri metabolička puta, od kojih ni na jedan ne otpada više od 6,5% doze: dealkilacija, hidroksilacija, dehidrogenacija i benzisoksazolno cepanje. Iako *in vitro* studije ukazuju na ulogu CYP2D6 i CYP3A4 u metabolizmu paliperidona, nema *in vivo* dokaza da ovi izoenzimi igraju značajnu ulogu u metabolizmu paliperidona. Analizama populacione farmakokinetike nisu pokazane nikakve primetne razlike u klirensu paliperidona posle davanja oralnog paliperidona između pacijenata koji dobro i koji loše metabolišu supstrate CYP2D6. *In vitro* studije na mikrozomima humane jetre pokazale su da paliperidon ne inhibira značajno lekove koji se metabolišu izoenzimima citohroma P450, uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5.

In vitro studije su pokazale da je paliperidon supstrat P-glikoproteina i u visokim koncentracijama slab inhibitor P-glikoproteina. Nema nikakvih podataka *in vivo* o ovome, pa klinička relevantnost nije poznata.

Injekcije paliperidonpalmitata dugog dejstva u poređenju sa oralnim paliperidonom sa produženim oslobađanjem

Lek Plisset je osmišljen tako da oslobađa paliperidon tokom perioda od mesec dana, dok se oralni paliperidon sa produženim oslobađanjem daje jednom dnevno. Režim uvođenja paliperidona (150 mg/100 mg u deltoidni mišić 1. i 8. dana) osmišljen je za brzo postizanje stabilnih koncentracija paliperidona, bez dodatne primene oralnih lekova.

Generalno, ukupni nivoi paliperidona u plazmi u početnom periodu bili su unutar granica izloženosti koje se postižu sa dozama od 6-12 mg oralnog oblika paliperidona sa produženim oslobađanjem. Primena početnog režima doziranja paliperidona omogućila je da pacijenti ostanu u ovom rasponu izloženosti koji se postiže sa dozama od 6-12 mg oralnog oblika paliperidona sa produženim oslobađanjem čak i na dan neposredno pred narednu injekciju kada su najniže koncentracije leka u krvi (8. dan i 36. dan). Zbog razlika u srednjem farmakokinetičkom profilu ova dva leka, treba biti oprezan kada se direktno porede njihova farmakokinetička svojstva.

Oštećenje funkcije jetre

Paliperidon se u jetri ne metaboliše u velikoj meri. Iako paliperidon nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. U jednoj studiji sa oralnim paliperidonom kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa B), koncentracije slobodnog paliperidona u plazmi bile su slične kao kod zdravih ispitanika. Paliperidon nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Izlučivanje pojedinačne oralne doze paliperidona od 3 mg date u vidu tablete sa produženim oslobađanjem ispitivano je kod pacijenata sa različitim stepenima funkcije bubrega. Eliminacija paliperidona se smanjivala sa smanjenjem procenjenog klirensa kreatinina. Ukupni klirens paliperidona bio je smanjen za 32% kod blagog (CrCl = 50 do < 80 mL/min), 64% kod umerenog (CrCl = 30 do < 50 mL/min) i 71% kod teškog (CrCl = 10 to < 30 mL/min) oštećenja funkcije bubrega, što odgovara prosečnom povećanju izloženosti

(AUC_{inf}) od 1,5 puta kod blagog, 2,6 puta kod umerenog i 4,8 puta kod teškog oštećenja funkcije bubrega, u poređenju sa zdravim ispitanicima. Na osnovu ograničenog broja opservacija sa lekom paliperidon kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega i farmakokinetičkim simulacijama, preporučuje se smanjenje doze (videti odeljak 4.2).

Stariji pacijenti

Analiza populacione farmakokinetike nije pokazala bilo kakve dokaze o farmakokinetičkim razlikama koje bi bile u vezi sa godinama života.

Indeks telesne mase (*Body Mass Index*, BMI) / telesna masa

Farmakokinetičke studije sa paliperidonpalmitatom pokazale su nešto niže (10-20%) koncentracije paliperidona u plazmi pacijenata sa prekomernom telesnom masom i gojaznih pacijenata u poređenju sa pacijentima normalne telesne mase (videti odeljak 4.2).

Rasa

Analize podataka populacione farmakokinetike dobijenih iz studija sa oralnim paliperidonom nisu otkrile razlike koje bi se mogle pripisati rasi kada se radi o farmakokinetici paliperidona posle primene paliperidonpalmitata.

Pol

Nisu primećene klinički značajne razlike između muškaraca i žena.

Pušački status

Na osnovu *in vitro* studija u kojima su korišćeni enzimi humane jetre, paliperidon nije supstrat za CYP1A2; zbog toga pušenje ne bi trebalo da ima uticaj na farmakokinetiku paliperidona. Uticaj pušenja na farmakokinetiku paliperidona nije ispitivan sa paliperidonpalmitatom. Analize populacione farmakokinetike zasnovane na podacima dobijenim sa tabletama oralnog paliperidona sa produženim oslobađanjem pokazale su neznatno nižu izloženost pušača paliperidonu nego što je to slučaj sa nepušačima. Nije verovatno da ova razlika može da bude klinički relevantna.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Studije toksičnosti ponovljenih doza intramuskularno ubrizganog paliperidonpalmitata (jednomesečna formulacija) i oralno primenjenog paliperidona kod pacova i pasa pokazale su uglavnom farmakološka dejstva, kao što su sedacija i prolaktinom posredovana dejstva na mlečne žlezde i genitalije. Kod životinja tretiranih paliperidon palmitatom javljala se inflamatorna reakcija na mestu ubrizgavanja intramuskularne injekcije. Povremeno je dolazilo do nastanka apscesa.

U reproduktivnim studijama oralnog risperidona na pacovima, koji se i kod pacova i kod ljudi ekstenzivno konvertuje u paliperidon, zabeležena su neželjena dejstva na telesnu masu na rođenju i preživljavanje potomstva. Nisu zabeležene embriotoksičnost ili malformacije nakon intramuskularne primene paliperidonpalmitata gravidnim ženkama pacova sve do najveće doze (160 mg/kg/dan) što odgovara izlaganju većem 4,1 puta od nivoa izloženosti kod ljudi pri primeni maksimalne preporučene doze od 150 mg. Drugi dopaminski antagonisti, kada su davani gravidnim životinjama, dovodili su do negativnih dejstava na učenje i motorni razvoj potomstva.

Paliperidonpalmitat i paliperidon nisu bili genotoksični. U studijama karcinogenosti oralnog risperidona kod pacova i miševa, primećeni su povećana učestalost adenoma hipofize (kod miša), endokrinih adenoma pankreasa (kod pacova) i adenoma mlečnih žlezda (kod obe vrste). Karcinogeni potencijal intramuskularno primenjenog paliperidonpalmitata procenjivan je kod pacova. Zabeleženo je statistički značajno povećanje adenokarcinoma mlečnih žlezda kod ženki pacova pri dozama od 10, 30 i 60 mg/kg/mesečno. Mužjaci

pacova pokazali su statistički značajno povećanje adenoma i karcinoma mamarnih žlezda pri dozama od 30 i 60 mg/kg/mesečno, što je nivo izloženosti veći 1,2 odnosno 2,2 puta od nivoa izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 150 mg. Ovi tumori mogu da budu povezani i sa produženim dopaminskim D2 antagonizmom i sa hiperprolaktinemijom. Relevantnost ovih tumorskih nalaza kod glodara u smislu rizika po ljude nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Polisorbat 20
Makrogol 4000
Limunska kiselina, monohidrat
Natrijum-hidrogenfosfat, bezvodni
Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH vrednosti);
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje leka je napunjeni injekcioni špric (ciklični-olefin-kopolimer) koji je zatvoren vršnom kapicom od bromobutil gume sa jedne strane i gumenim delom klipa šprica (od bromobutil gume) sa druge strane, sa držačem za prste i graničnikom (*backstop*). U plastičnom ulošku su napunjen injekcioni špric i dve sigurnosne igle veličine 22G, 1 ½ inča (38,1 mm x 0,72 mm) i sigurnosna igla veličine 23G, 1 inč (25,4 mm x 0,64 mm).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži plastični uložak sa 1 napunjenim injekcionim špricem, dve sigurnosne igle i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD,
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Plisset, 75 mg/0,75mL, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem: 003600432 2025
Plisset, 100 mg/1mL, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem: 003600595 2025
Plisset, 150 mg/1,5mL, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem: 003600747 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum dozvole: 03.02.2021.
Datum poslednje obnove dozvole: 02.07.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2026.