

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Paliperidón Teva 25 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
Paliperidón Teva 50 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
Paliperidón Teva 75 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
Paliperidón Teva 100 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
Paliperidón Teva 150 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Balenie na úvodnú liečbu:

Paliperidón Teva 150 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním a Paliperidón Teva 100 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Paliperidón Teva 25 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidón-palmitát zodpovedajúci 25 mg paliperidónu.

Paliperidón Teva 50 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidón-palmitát zodpovedajúci 50 mg paliperidónu.

Paliperidón Teva 75 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidón-palmitát zodpovedajúci 75 mg paliperidónu.

Paliperidón Teva 100 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidón-palmitát zodpovedajúci 100 mg paliperidónu.

Paliperidón Teva 150 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidón-palmitát zodpovedajúci 150 mg paliperidónu.

Balenie na úvodnú liečbu:

Paliperidón Teva 100 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidón-palmitát zodpovedajúci 100 mg paliperidónu.

Paliperidón Teva 150 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidón-palmitát zodpovedajúci 150 mg paliperidónu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním (injekcia s predĺženým uvoľňovaním).
Suspenzia je bielej až sivobielej farby. Suspenzia má neutrálnu pH (približne 7,0).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Paliperidón Teva je indikovaný na udržiavaciu liečbu schizofrénie u dospelých pacientov stabilizovaných pomocou paliperidónu alebo risperidónu.

U vybraných dospelých pacientov so schizofréniou a s predchádzajúcou odpoveďou na liečbu perorálnym paliperidónom alebo risperidónom sa môže paliperidón podávať bez predchádzajúcej stabilizácie prostredníctvom perorálnej liečby v prípade, že sa u nich vyskytujú mierne až stredne závažné psychotické príznaky a je potrebná injekčná liečba s dlhotrvajúcim účinkom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka pri začatí podávania Paliperidónu Teva je 150 mg 1. deň liečby a 100 mg o týždeň neskôr (8. deň), obe dávky sa majú podať do deltového svalu za účelom rýchleho dosiahnutia terapeutických koncentrácií (pozri časť 5.2). Tretia dávka sa má podať jeden mesiac po podaní druhej úvodnej dávky. Odporúčaná mesačná udržiavacia dávka je 75 mg; niektorým pacientom môžu viac prospievať nižšie alebo vyššie dávky v rámci odporúčaného rozsahu 25 mg – 150 mg na základe tolerancie a/alebo účinnosti u jednotlivých pacientov. Pacienti s nadváhou alebo obézni pacienti môžu vyžadovať dávky na hornej hranici rozsahu (pozri časť 5.2). Po druhej úvodnej dávke bude možné podávať mesačné udržiavacie dávky buď do deltového alebo sedacieho svalu.

Úpravu udržiavacej dávky je možné vykonávať v mesačných intervaloch. Pri úprave dávkovania sa majú zväziť vlastnosti týkajúce sa predĺženého uvoľňovania Paliperidónu Teva (pozri časť 5.2), keďže plný účinok udržiavacích dávok nemusí byť zreteľný niekoľko mesiacov.

Prechod z perorálneho paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním alebo perorálneho risperidónu na Paliperidón Teva

Paliperidón Teva sa má začať používať podľa popisu na začiatku predchádzajúcej časti 4.2. Počas mesačnej udržiavacej liečby Paliperidónom Teva môžu pacienti, ktorí boli predtým stabilizovaní pomocou rôznych dávok paliperidónu tablet s predĺženým uvoľňovaním, dosiahnuť podobnú expozíciu paliperidónu v rovnovážnom stave pomocou injekcie. Udržiavacie dávky Paliperidónu Teva potrebné na dosiahnutie podobnej expozície v rovnovážnom stave sú nasledovné:

Dávky paliperidónu tablet s predĺženým uvoľňovaním a Paliperidónu Teva potrebného na dosiahnutie podobnej expozície paliperidónu v rovnovážnom stave počas udržiavacej liečby	
Predchádzajúca dávka paliperidónu tablet s predĺženým uvoľňovaním	Injekčne podávaný Paliperidón Teva
3 mg denne	25-50 mg mesačne
6 mg denne	75 mg mesačne
9 mg denne	100 mg mesačne
12 mg denne	150 mg mesačne

Predchádzajúci perorálny paliperidón alebo perorálny risperidón je možné vysadiť v čase začatia liečby Paliperidónom Teva. U niektorých pacientov môže byť prínosom postupné vysadenie lieku. Niektorí pacienti prechádzajúci z vyšších perorálnych dávok paliperidónu (napr. 9 – 12 mg denne) na injekcie Paliperidónu Teva podávané do gluteálneho svalu môžu mať počas prvých 6 mesiacov po prechode nižšiu plazmatickú expozíciu. Z toho dôvodu sa môže prípadne zväziť podávanie injekcií do deltového svalu počas prvých 6 mesiacov.

Prechod z injekčne podávaného risperidónu s dlhotrvajúcim účinkom na Paliperidón Teva

Pri zmene liečby z injekčne podávaného risperidónu s dlhotrvajúcim účinkom začnite liečbu Paliperidónom Teva v čase ďalšej plánovanej injekcie. Podávanie Paliperidónu Teva má následne pokračovať v mesačných intervaloch. Jednotýždňový režim začiatocného dávkovania vrátane intramuskulárnych injekcií (1. deň a 8. deň, v danom poradí) podľa popisu v časti 4.2 sa nevyžaduje. Pacienti, ktorí boli predtým stabilizovaní pomocou rôznych dávok injekčne podávaného risperidónu s dlhotrvajúcim účinkom, môžu dosiahnuť podobnú expozíciu paliperidónu v rovnovážnom stave počas udržiavacej liečby mesačnými dávkami Paliperidónu Teva podľa nasledujúcich údajov:

Dávky injekčne podávaného risperidónu s dlhotrvajúcim účinkom a Paliperidónu Teva potrebného na dosiahnutie podobnej expozície paliperidónu v rovnovážnom stave	
Predchádzajúca dávka injekčne podávaného risperidónu s dlhotrvajúcim účinkom	Injekčne podávaný Paliperidón Teva
25 mg každé 2 týždne	50 mg mesačne
37,5 mg každé 2 týždne	75 mg mesačne
50 mg každé 2 týždne	100 mg mesačne

Antipsychotiká je potrebné vysadiť v súlade s príslušnými pokynmi pre podávanie. V prípade, že Paliperidón Teva vysadíte, musíte zväžiť jeho vlastnosti týkajúce sa predĺženého uvoľňovania. Má sa pravidelne prehodnocovať užívanie lieku vzhľadom na prítomnosť extrapyramídových príznakov (EPS).

Vynechané dávky

Predchádzanie vynechaniu dávok

Odporúča sa, aby sa druhá začiatková dávka Paliperidónu Teva podávala jeden týždeň po prvej dávke. Aby sa zamedzilo vynechaniu dávky, pacientom môže byť druhá dávka podaná 4 dni pred alebo po jednotýždňovom limite (8. deň). Podobne sa odporúča podávať tretiu a nasledovné injekcie po začiatkovom režime v mesačných intervaloch. Aby sa zamedzilo vynechaniu dávky, pacientom môže byť injekcia podaná do 7 dní pred alebo po mesačnom časovom limite.

Ak sa zmešká plánovaný dátum pre druhú injekciu Paliperidónu Teva (8. deň \pm 4 dni), odporúčané opätovné začatie liečby závisí od doby, ktorá uplynula od podania prvej injekcie pacientovi.

Vynechaná druhá začiatková dávka (< 4 týždne od prvej injekcie)

Ak od prvej injekcie uplynuli menej ako 4 týždne, pacientovi sa má čo najskôr podať druhá injekcia 100 mg do deltového svalu. Tretia injekcia Paliperidónu Teva 75 mg sa má podať do deltového alebo sedacieho svalu 5 týždňov po prvej injekcii (bez ohľadu na čas podania druhej injekcie). Následne je potrebné dodržiavať normálny mesačný cyklus podávania injekcií buď do deltového alebo sedacieho svalu v rozsahu dávky 25 mg až 150 mg v závislosti od tolerancie pacienta a/alebo účinnosti.

Vynechaná druhá začiatková dávka (4 - 7 týždňov od prvej injekcie)

Ak od prvej injekcie Paliperidónu Teva ubehlo 4 až 7 týždňov, pokračuje sa v dávkovaní dvoma injekciami 100 mg nasledujúcim spôsobom:

1. injekcia do deltového svalu čo najskôr,
2. ďalšia injekcia do deltového svalu o týždeň neskôr,
3. pokračovanie v normálnom mesačnom cykle podávania injekcií buď do deltového alebo sedacieho svalu v rozsahu dávky 25 mg až 150 mg v závislosti od tolerancie pacienta a/alebo účinnosti.

Vynechaná druhá začiatková dávka (> 7 týždňov od prvej injekcie)

Ak od prvej injekcie Paliperidónu Teva ubehlo viac ako 7 týždňov, s dávkovaním treba začať podľa popisu uvedeného pre odporúčané začatie liečby Paliperidónom Teva vyššie.

Vynechaná mesačná udržiavacia dávka (1 mesiac až 6 týždňov)

Po začatí sa odporúča mesačný cyklus podávania injekcií Paliperidónu Teva. Ak od poslednej injekcie ubehlo menej ako 6 týždňov, má sa čo najskôr podať predchádzajúca stabilizačná dávka, v podávaní ďalších injekcií sa pokračuje v mesačných intervaloch.

Vynechaná mesačná udržiavacia dávka (> 6 týždňov až 6 mesiacov)

Ak od poslednej injekcie Paliperidónu Teva ubehlo viac ako 6 týždňov, odporúčania sú nasledovné:

Pre pacientov stabilizovaných dávkami 25 mg až 100 mg

1. čo najskôr injekcia do deltového svalu, s rovnakou dávkou, s ktorou bol pacient predtým stabilizovaný,
2. ďalšia injekcia do deltového svalu (rovnaká dávka) o týždeň neskôr (8. deň),
3. pokračovanie v normálnom mesačnom cykle podávania injekcií buď do deltového alebo sedacieho svalu v rozsahu dávky 25 mg až 150 mg v závislosti od tolerancie pacienta a/alebo účinnosti.

Pre pacientov stabilizovaných dávkou 150 mg

1. čo najskôr injekcia do deltového svalu s dávkou 100 mg,
2. ďalšia injekcia do deltového svalu o týždeň neskôr (8. deň) s dávkou 100 mg,
3. pokračovanie v normálnom mesačnom cykle podávania injekcií buď do deltového alebo sedacieho svalu v rozsahu dávky 25 mg až 150 mg v závislosti od tolerancie pacienta a/alebo účinnosti.

Vynechaná mesačná udržiavacia dávka (> 6 mesiacov)

Ak od poslednej injekcie Paliperidónu Teva ubehlo viac ako 6 mesiacov, s dávkovaním sa má začať podľa popisu uvedeného pre odporúčané začatie liečby Paliperidónom Teva vyššie.

Osobitné populácie

Staršie osoby

Účinnosť a bezpečnosť u starších osôb vo veku > 65 rokov neboli stanovené.

Vo všeobecnosti sa odporúča pre starších pacientov s normálnou funkciou obličiek rovnaké dávkovanie Paliperidónu Teva ako pre mladších dospelých pacientov s normálnou funkciou obličiek. Z dôvodu možnej zníženej funkcie obličiek u starších pacientov však možno bude potrebné dávkovanie upraviť (pozri *Porucha funkcie obličiek* nižšie, kde nájdete odporúčania pre dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek).

Porucha funkcie obličiek

Paliperidón nebol systematicky študovaný u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2). Pacientom s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 50 až < 80 ml/min.) sa odporúča začať liečbu Paliperidónom Teva dávkou 100 mg v 1. deň liečby a 75 mg o týždeň neskôr, obe podané do deltového svalu. Odporúčaná mesačná udržiavacia dávka je 50 mg s rozsahom 25 mg až 100 mg v závislosti od tolerancie pacienta a/alebo účinnosti.

Paliperidón Teva sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min.) (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Na základe skúseností s perorálnym paliperidónom nie je u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene potrebná úprava dávkovania. Keďže nebol paliperidón skúmaný u pacientov s vážnou poruchou funkcie pečene, odporúča sa u týchto pacientov postupovať opatrne (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť paliperidónu u detí a dospievajúcich vo veku < 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Paliperidón Teva je určený len na intramuskulárne použitie. Nesmie sa podávať žiadnou inou cestou. Je potrebné podať ho pomaly, hlboko do deltového alebo gluteálneho svalu. Každú injekciu má podať zdravotnícky pracovník. Má sa podať jednou injekciou. Dávka sa nemá podávať rozdelenými injekciami.

Úvodné dávky v 1. a 8. deň sa musia podať do deltového svalu, aby sa rýchlo dosiahli terapeutické koncentrácie (pozri časť 5.2). Po druhej úvodnej dávke sa môžu podávať mesačné udržiavacie dávky buď do deltového alebo sedacieho svalu. V prípade bolesti v mieste podania, ak je diskomfort v mieste podania zle tolerovaný, sa má zvážiť zmena miesta podania zo sedacieho na deltový sval (a naopak) (pozri časť 4.8). Odporúča sa tiež striedať ľavú a pravú stranu (pozri nižšie).

Pokyny na používanie a zaobchádzanie s Paliperidónom Teva, pozri písomnú informáciu pre používateľa (informáciu určenú pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov).

Podanie do deltového svalu

Odporúčaná veľkosť ihly na začiatkové a udržiavacie podávanie Paliperidónu Teva do deltového svalu závisí od pacientovej hmotnosti. Pre pacientov vážiacich ≥ 90 kg sa odporúča 1½-palcová ihla veľkosti 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Pre pacientov vážiacich < 90 kg sa odporúča 1-palcová ihla veľkosti 23 G (25,4 mm x 0,64 mm). Podanie injekcie do deltového svalu sa má striedať, raz do jedného a raz do druhého svalu.

Podanie do sedacieho svalu

Odporúčaná veľkosť ihly na udržiavacie podávanie Paliperidónu Teva do sedacieho svalu je 1½-palcová ihla veľkosti 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Dávku je potrebné podať do vonkajšieho horného kvadrantu sedacej časti. Podanie injekcie do sedacieho svalu sa má striedať, raz do jedného a raz do druhého svalu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, na risperidón alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Použitie u pacientov akútne agitovaných alebo vo vážnom psychotickom stave

Paliperidón Teva sa nemá používať na zvládanie akútneho stavu agitovanosti ani vážnych psychotických stavov, keď sa vyžaduje okamžitá kontrola príznakov.

QT interval

Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní paliperidónu pacientom so známym kardiovaskulárnym ochorením alebo s rodinnou anamnézou predĺženého QT intervalu a pri súbežnom užívaní s inými liekmi, o ktorých sa predpokladá, že predlžujú QT interval.

Neuroleptický malígny syndróm

Pri liečbe paliperidónom bol hlásený neuroleptický malígny syndróm (NMS), ktorý je charakterizovaný hypertermiou, svalovou rigiditou, autonómnou nestabilitou, poruchami vedomia a zvýšením sérových hladín kreatínfosfokinázy. Ďalšie klinické prejavy môžu zahŕňať myoglobínúriu (rabdomyolýzu) a akútne zlyhanie obličiek. Ak sa u pacienta objavia prejavy alebo príznaky indikujúce NMS, je potrebné vysadiť paliperidón.

Tardívna dyskinéza/extrapyramídové príznaky

Liečba antagonistami dopamínových receptorov sa spája s indukciou tardívnej dyskinézy, ktorá je charakterizovaná rytmickými, mimovoľnými pohybmi, najmä jazyka a/alebo tváre. Ak sa objavia prejavy a príznaky tardívnej dyskinézy, je potrebné zvážiť vysadenie všetkých antipsychotík, vrátane paliperidónu.

U pacientov dostávajúcich súbežne psychostimulanciá (napr. metylfenidát) a paliperidón sa vyžaduje

opatrnosť, pretože sa pri úprave jedného alebo oboch liekov môžu objaviť extrapyramídové príznaky. Odporúča sa postupné ukončenie liečby stimulantom (pozri časť 4.5).

Leukopénia, neutropénia a agranulocytóza

Pri liečbe paliperidónom boli hlásené prípady leukopénie, neutropénie a agranulocytózy. V priebehu postmarketingového sledovania bola agranulocytóza hlásená veľmi zriedkavo (< 1/10 000 pacientov). Pacientov s klinicky významným nízkym počtom leukocytov v anamnéze alebo s liekom indukovanou leukopéniou/neutropéniou treba sledovať počas prvých mesiacov liečby a treba zvážiť prerušenie liečby Paliperidónom Teva pri prvých prejavoch klinicky významného poklesu počtu leukocytov, ak nie sú prítomné iné kauzálne faktory. U pacientov s klinicky významnou neutropéniou treba starostlivo sledovať horúčku a iné príznaky alebo prejavy infekcie a ihneď ich liečiť, ak sa takéto príznaky alebo prejavy objavia. U pacientov so závažnou neutropéniou (absolútny počet neutrofilov < 1 x 10⁹/l) sa má liečba Paliperidónom Teva prerušiť a sledovať počet leukocytov až do zotavenia.

Reakcie z precitlivenosti

Počas postmarketingových skúseností boli u pacientov, ktorí predtým tolerovali perorálny risperidón alebo perorálny paliperidón, zriedkavo hlásené anafylaktické reakcie (pozri časti 4.1 a 4.8).

Ak sa vyskytnú reakcie z precitlivenosti, ukončíte používanie Paliperidónu Teva; začnite so všeobecnými podpornými opatreniami podľa klinickej potreby a sledujte pacienta, kým prejavy a príznaky nezmiznú (pozri časti 4.3 a 4.8).

Hyperglykémia a diabetes mellitus

Počas liečby paliperidónom bola hlásená hyperglykémia, diabetes mellitus a exacerbácia existujúceho diabetu, vrátane diabetickéj kómy a ketoacidózy. Odporúča sa vhodné klinické sledovanie v súlade s používanými smernicami pre antipsychotiká. U pacientov liečených paliperidónom, treba sledovať príznaky hyperglykémie (ako polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a pacientov s diabetes mellitus treba pravidelne sledovať pre možné zhoršenie hladín glukózy.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

Pri užívaní paliperidónu bolo hlásené významné zvýšenie telesnej hmotnosti. Hmotnosť je potrebné pravidelne kontrolovať.

Použitie u pacientov s prolaktín-dependentnými nádormi

Štúdie s tkanivovými kultúrami naznačujú, že rast buniek v nádoroch prsníka u ľudí môže byť stimulovaný prolaktínom. Hoci sa v klinických a epidemiologických štúdiách zatiaľ nepreukázalo jasné spojenie s podávaním antipsychotík, u pacientov s relevantnou lekárskou anamnézou sa odporúča opatrnosť. Paliperidón sa má používať opatrne u pacientov s preexistujúcim nádorom, ktorý môže byť prolaktín-dependentný.

Ortostatická hypotenzia

Vzhľadom na inhibičnú aktivitu na alfa-receptoroch môže paliperidón u niektorých pacientov vyvolať ortostatickú hypotenziu. Zo spoločných údajov získaných z troch placebom kontrolovaných 6-týždňových štúdií s fixnou dávkou perorálnych tabliet paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním (3 mg, 6 mg, 9 mg a 12 mg) vyplýva, že ortostatická hypotenzia sa vyskytla u 2,5 % pacientov liečených perorálnym paliperidónom v porovnaní s 0,8 % pacientov dostávajúcich placebo. Paliperidón sa má používať opatrne u pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením (napr. srdcové zlyhanie, infarkt myokardu alebo ischémia, poruchy prenosu srdcového vzruchu), cerebrovaskulárnym ochorením alebo stavmi, ktoré predisponujú pacienta k hypotenzii (napr. dehydratácia a hypovolémia).

Záchvaty

Paliperidón sa má používať opatrne u pacientov s anamnézou záchvatov alebo iných stavov, ktoré potenciálne znižujú prah záchvatov.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sú plazmatické hladiny paliperidónu zvýšené, a preto sa u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek odporúča úprava dávky. Paliperidón sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min.) (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

O pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) nie sú k dispozícii žiadne údaje. Pri používaní paliperidónu u týchto pacientov je potrebná zvýšená opatrnosť.

Starší pacienti s demenciou

Paliperidón nebol študovaný u starších pacientov s demenciou. Paliperidón má byť podávaný s opatrnosťou u starších pacientov s demenciou s rizikovými faktormi pre cievnu mozgovú príhodu.

Skúsenosti s risperidónom uvedené nižšie sú považované za platné tiež pre paliperidón.

Celková úmrtnosť

Pri meta-analýze 17 kontrolovaných klinických štúdií sa u starších pacientov s demenciou, ktorí boli liečení inými atypickými antipsychotikami, vrátane risperidónu, aripiprazolu, olanzapínu a kvetiapínu, zistilo vyššie riziko úmrtia v porovnaní s placebo. U pacientov liečených risperidónom bola mortalita 4 % v porovnaní s 3,1 % u pacientov dostávajúcich placebo.

Cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie

V randomizovaných, placebo kontrolovaných klinických štúdiách sledujúcich pacientov s demenciou, ktorí boli liečení niektorými atypickými antipsychotikami, vrátane risperidónu, aripiprazolu a olanzapínu, sa pozorovalo približne 3-násobne vyššie riziko cerebrovaskulárnych nežiaducich reakcií. Príčina tohto vyššieho rizika nie je známa.

Parkinsonova choroba a demencia s prítomnosťou Lewyho teliesok

Pri predpisovaní paliperidónu pacientom s Parkinsonovou chorobou alebo demenciou s prítomnosťou Lewyho teliesok (DLT) majú lekári zvážiť pomer prínosu a rizika liečby, pretože obe skupiny pacientov môžu byť ohrozené zvýšeným rizikom vzniku neuroleptického malígneho syndrómu, resp. môžu mať vyššiu citlivosť na antipsychotiká. Zvýšená citlivosť na antipsychotiká sa môže prejaviť zmätenosťou, otupenosťou, poruchami rovnováhy vrátane častých pádov a extrapyramídovými príznakmi.

Priapizmus

Zaznamenalo sa, že antipsychotiká (vrátane risperidónu) s α -adrenergickými inhibičnými účinkami vyvolávajú priapizmus. Po uvedení lieku na trh sa priapizmus zaznamenal tiež pri perorálnom paliperidóne, ktorý je aktívnym metabolitom risperidónu. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali pohotovostnú lekársku službu v prípade, že priapizmus pretrváva viac ako 4 hodiny.

Regulácia telesnej teploty

Antipsychotikám sa pripisuje narušenie schopnosti organizmu znížiť vnútornú teplotu tela. Pri

predpisovaní paliperidónu pacientom, ktorí sa dostávajú do situácií vedúcich k zvýšeniu vnútornej teploty tela, napr. namáhavé cvičenie, pobyt vo veľkých horúčavách, súbežné užívanie liekov s anticholinergným účinkom alebo dehydratácia, sa odporúča náležitá starostlivosť.

Venózna tromboembólia

Pri užívaní antipsychotík sa vyskytli prípady venózne tromboembólie (VTE). Keďže sa u pacientov liečených antipsychotikami často objavujú získané rizikové faktory pre vznik VTE, pred liečbou paliperidónom a počas nej treba zistiť všetky možné rizikové faktory VTE a prijať preventívne opatrenia.

Antiemetický účinok

V predklinických štúdiách s paliperidónom sa pozoroval antiemetický účinok. V prípade, že sa tento účinok vyskytne u ľudí, môže maskovať prejavy a príznaky predávkovania niektorými liekmi alebo stavov, ako napr. obštrukcia tráviaceho traktu, Reyov syndróm a nádor mozgu.

Podávanie

Dajte pozor, aby nedošlo k neželanému podaniu Paliperidónu Teva do krvnej cievy.

Peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky

Peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky (IFIS, z angl. intraoperative floppy iris syndrome) sa pozoroval počas operácie katarakty u pacientov liečených liekmi s alfa 1a-adrenergným antagonistickým účinkom, ako napr. paliperidón (pozri časť 4.8).

IFIS môže zvyšovať riziko očných komplikácií počas operácie a po operácii. Pred operáciou treba očnému chirurgovi informovať o užívaní liekov s alfa 1a-adrenergným antagonistickým účinkom v súčasnosti alebo v minulosti. Potenciálny prínos ukončenia liečby inhibujúcej alfa 1 receptory pred operáciou katarakty sa nestanovil a musí sa porovnať s rizikom ukončenia antipsychotickej liečby.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Odporúča sa zvýšená opatrnosť pri predpisovaní paliperidónu v kombinácii s liekmi, ktoré predlžujú QT interval, napr. antiarytmiká zo skupiny IA (napr. chinidín, disopyramid) a III (napr. amiodarón, sotalol), niektorými antihistaminikami, niektorými inými antipsychotikami a niektorými antimalarikami (napr. meflochín). Tento zoznam je informatívny a nie je úplný.

Možný účinok Paliperidónu Teva na iné lieky

Nepredpokladá sa, že by mal paliperidón klinicky významné farmakokinetické interakcie s liekmi metabolizovanými izoenzymami cytochrómu P-450.

Vzhľadom na primárne účinky paliperidónu (pozri časť 4.8) na centrálny nervový systém (CNS) sa paliperidón má používať opatrne v kombinácii s inými liekmi s účinkom na CNS, napr. anxiolytikami, s väčšinou antipsychotík, hypnotikami, opiátmi atď. alebo s alkoholom.

Paliperidón môže inhibovať účinok levodopy a iných dopamínových agonistov. Ak je táto kombinácia potrebná, najmä u pacientov s Parkinsonovou chorobou v terminálnom štádiu, je nutné predpísať najnižšiu účinnú dávku oboch liekov.

Vzhľadom na možnosť vyvolania ortostatickej hypotenzie (pozri časť 4.4), pri podávaní paliperidónu

s inými liekmi s takýmto potenciálom, napr. iné antipsychotiká, tricyklíká, môže vzniknúť aditívny účinok.

Odporúča sa zvýšená opatrnosť, ak sa paliperidón podáva v kombinácii s inými liekmi, ktoré môžu znižovať prah záchvatov (t.j. fenotiazíny alebo butyrofenóny, tricyklíká alebo SSRI, tramadol, meflochín atď.).

Súbežné podávanie perorálnych tabliet paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním pri rovnovážnom stave (12 mg jedenkrát denne) a tabliet divalproexu sodného s predĺženým uvoľňovaním (500 mg až 2 000 mg jedenkrát denne) neovplyvnilo farmakokinetiku valproátu v rovnovážnom stave.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie zamerané na interakciu medzi paliperidónom a lítiom, farmakokinetická interakcia je však nepravdepodobná.

Možný účinok iných liekov na Paliperidón Teva

V štúdiách *in vitro* sa zistilo, že izoenzýmy CYP2D6 a CYP3A4 majú minimálny význam v metabolizme paliperidónu, avšak v štúdiách *in vitro* a *in vivo* sa nezistilo, že by tieto izoenzýmy mali významnú úlohu v metabolizme paliperidónu. Pri súbežnom podávaní perorálneho paliperidónu s paroxetínom, ktorý je silným inhibítorom izoenzýmu CYP2D6, sa nepozorovali žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku paliperidónu.

Súbežné podávanie perorálneho paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne s karbamazepínom 200 mg dvakrát denne spôsobilo pokles C_{max} a AUC paliperidónu v ustálenom stave približne o 37 %. Tento pokles je v značnej miere spôsobený 35 % zvýšením renálneho klírensu paliperidónu pravdepodobne v dôsledku indukcie renálneho P-gp karbamazepínom. Menší pokles v množstve nezmeneného liečiva vylúčeného močom naznačuje, že počas súbežného podávania spolu s karbamazepínom bol menší vplyv na metabolizmus CYP alebo na biologickú dostupnosť paliperidónu. Väčší pokles plazmatickej koncentrácie paliperidónu sa môže vyskytnúť po vyšších dávkach karbamazepínu. Pri začatí liečby karbamazepínom treba prehodnotiť dávku Paliperidónu Teva a v prípade potreby ju zvýšiť. Naopak, pri ukončení liečby karbamazepínom treba prehodnotiť dávku Paliperidónu Teva a v prípade potreby ju znížiť.

Súbežné podávanie perorálnej tablety paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním 12 mg v jednej dávke a tabliet divalproexu sodného s predĺženým uvoľňovaním (dve tablety 500 mg jedenkrát denne) malo za následok približne 50 % zvýšenie C_{max} a AUC paliperidónu, pravdepodobne následkom zvýšenej perorálnej absorpcie. Keďže sa nepozoroval žiadny účinok na systémový klírens, nemala by sa očakávať žiadna klinicky významná interakcia medzi tabletami divalproexu sodného s predĺženým uvoľňovaním a intramuskulárnou injekciou paliperidónu. Táto interakcia nebola študovaná pri Paliperidóne Teva.

Súbežné užívanie Paliperidónu Teva s risperidónom alebo perorálnym paliperidónom

Vzhľadom na to, že paliperidón je hlavným aktívnym metabolitom risperidónu, vyžaduje sa opatrnosť, keď sa paliperidón podáva súbežne s risperidónom alebo s perorálnym paliperidónom počas dlhšieho obdobia. Údaje o bezpečnosti týkajúce sa súbežného podávania paliperidónu s inými antipsychotikami sú obmedzené.

Súbežné použitie Paliperidónu Teva so psychostimulanciami

Kombinované užívanie psychostimulancií (napr. metylfenidát) s paliperidónom môže viesť k extrapyramídovým príznakom po zmene jednej liečby alebo oboch liečob (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití paliperidónu počas gravidity. V štúdiách na zvieratách nemal intramuskulárne podaný paliperidón-palmitát ani perorálne podaný paliperidón žiadne teratogénne účinky, avšak pozorovali sa iné formy reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

U novorodencov po pôrode, ktorí boli vystavení počas tretieho trimestra gravidity paliperidónu, existuje riziko vzniku nežiaducich reakcií zahŕňajúcich extrapyramídové príznaky a/alebo príznaky z vysadenia lieku, ktoré sa môžu líšiť v závažnosti a trvaní. Boli hlásené agitácia, hypertónia, hypotónia, tremor, somnolencia, respiračná tieseň alebo ťažkosti pri kŕmení. Preto majú byť novorodenci starostlivo sledovaní. Paliperidón Teva sa nesmie užívať počas gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutné.

Dojčenie

Paliperidón sa vylučuje do materského mlieka v množstve, ktoré by pravdepodobne ovplyvnilo dojčené dieťa, ak by jeho matka dostávala terapeutické dávky tohto lieku. Paliperidón Teva sa nesmie používať počas laktácie.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne relevantné účinky.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Paliperidón môže mať slabý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje kvôli potenciálnemu vplyvu na nervový systém a zrak, ako napr. sedácia, somnolencia, synkopa, rozmazané videnie (pozri časť 4.8). Z tohto dôvodu je potrebné pacientov poučiť, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, kým nebude známe, ako reagujú na Paliperidón Teva.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie na liek najčastejšie uvádzané v klinických štúdiách boli insomniá, bolesť hlavy, úzkosť, infekcia horných dýchacích ciest, reakcia v mieste podania injekcie, parkinsonizmus, zvýšenie telesnej hmotnosti, akatázia, agitovanosť, útlm/somnolencia, nauzea, zápcha, točenie hlavy, muskuloskeletálna bolesť, tachykardia, tremor, bolesť brucha, vracanie, diareá, únava a dystónia. Z uvedených sa zdajú byť akatázia a útlm/somnolencia závislá od dávky.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V nasledujúcej časti sú uvedené všetky nežiaduce reakcie na liek hlásené u paliperidónu podľa kategórie frekvencie odhadnutej z klinických skúšaní s paliperidón-palmitátom. Výskyt nežiaducich reakcií sa uvádza nasledovne: *veľmi časté* ($\geq 1/10$); *časté* ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); *menej časté* ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); *zriedkavé* ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); *veľmi zriedkavé* ($< 1/10\,000$) a *neznáme* (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia na liek				
	Frekvencia				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme ^a

Infekcie a nákazy		infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest, chrípka	pneumónia, bronchitída, infekcia dýchacej sústavy, sínusitída, cystitída, infekcia ucha, tonzilitída, onychomykóza, celulitída	infekcia oka, akarodermatitída, podkožný absces	
Poruchy krvi a lymfatického systému			znížený počet leukocytov, trombocytopenia, anémia	neutropénia, zvýšený počet eozinofilov	agranulocytóza
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita		anafylaktická reakcia
Poruchy endokrinného systému		hyperprolaktinémia ^b		neprimerané vylučovanie antidiuretického hormónu, prítomnosť glukózy v moči	
Poruchy metabolizmu a výživy		hyperglykémia, zvýšená telesná hmotnosť, znížená telesná hmotnosť, znížená chuť do jedla	diabetes mellitus ^d , hyperinzulinémia, zvýšená chuť do jedla, anorexia, zvýšená hladina triglyceridov v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi	diabetická ketoacidóza, hypoglykémia, polydipsia	intoxikácia vodou
Psychické poruchy	nespavosť ^c	agitácia, depresia, úzkosť	porucha spánku, mánia, pokles libida, nervozita, nočné mory	katatónia, stav zmätenosti, somnambulizmus, citová otupenosť, anorgazmia	porucha príjmu potravy súvisiaca so spánkom
Poruchy nervového systému		parkinsonizmus ^c , akatázia ^c , útlm/somnolencia, dystónia ^c , točenie hlavy, dyskinéza ^c , tremor, bolesť hlavy	tardívna dyskinéza, synkopa, psychomotorická hyperaktivita, posturálne závraty, porucha pozornosti, dyzartria, dysgeúzia, hypestézia, parestézia	neuroleptický malígny syndróm, cerebrálna ischémia, nereagovanie na stimuly, strata vedomia, znížená hladina vedomia, kŕče ^c , porucha rovnováhy, abnormálna koordinácia	diabetická kóma, titubácia hlavy
Poruchy oka			rozmazané videnie, konjunktivitída, suché oko	glaukóm, porucha hybnosti oka, prevracanie očí, fotofóbia, zvýšené slzenie, okulárna hyperémia	syndróm vlajúcej dúhovky (peroperačný)

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia				
	Frekvencia				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme ^a

Poruchy ucha a labyrintu			závrat, tinnitus, bolesť ucha		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia	artrioventrikulárna blokáda, porucha vedenia, predĺžený QT interval na elektrokardiograme, syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie, bradykardia, abnormálny elektrokardiogram, palpitácie	atriálna fibrilácia, sínusová arytmia	
Poruchy ciev		hypertenzia	hypotenzia, ortostatická hypotenzia	venózna trombóza, začervenanie	pľúcna embólia, ischémia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		kašeľ, upchatý nos	dyspnoe, kongescia dýchacieho traktu, sipot, faryngolaryngeálna bolesť, epistaxa	syndróm spánkového apnoe, pľúcna kongescia, šelest	hyperventilácia, aspiračná pneumónia, dysfónia
Poruchy gastro-intestinálneho traktu		abdominálna bolesť, vracanie, nauzea, zápcha, diareja, dyspepsia, bolesť zubov	abdominálny diskomfort, gastroenteritída, dysfágia, sucho v ústach, flatulencia	pankreatitída, opuchnutý jazyk, inkontinencia stolice, fekalóm, cheilitída	črevná obštrukcia, ileus
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená hladina transamináz	zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, zvýšená hladina hepatálnych enzýmov		žltacka
Poruchy kože a podkožného tkaniva			žihľavka, pruritus, vyrážka, alopecia, ekzém, suchá koža, erytém, akné	lieková vyrážka, hyperkeratóza, lupiny	Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza, angioedém, sfarbenie kože, seboroická dermatitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		muskuloskeletálna bolesť, bolesť chrbta, artralgia	zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi, svalové kŕče, stuhnutosť kĺbov, svalová slabosť, bolesť krku	rabdomyolýza, opuch kĺbov	neprirodzený postoj
Poruchy obličiek a močových ciest			inkontinencia moču, polakizúria, dyzúria	zadržovanie moču	

Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období					novorodecký syndróm z vysadenia (pozri časť 4.6)
---	--	--	--	--	--

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia na liek				
	Frekvencia				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme ^a
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		amenorea, galaktorea	erektálna dysfunkcia, porucha ejakulácie, porucha menštruácie ^e , gynekomastia, sexuálna dysfunkcia, bolesť prsníkov	ťažkosti s prsníkmi, naliatie prsníkov, zväčšenie prsníkov, vaginálny výtok	priapizmus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		pyrexia, asténia, únava, reakcia v mieste podania injekcie	edém tváre, edém ^e , zvýšená telesná teplota, neprirodená chôdza, bolesť na hrudi, nepohodlie na hrudi, nevoľnosť, indurácia	hypothermia, triaška, smäd, syndróm z vysadenia, absces v mieste podania injekcie, celulitída v mieste podania injekcie, cysta v mieste podania injekcie, hematóm v mieste podania injekcie	znížená telesná teplota, nekróza v mieste podania injekcie, vred v mieste podania injekcie
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			pád		

^a Frekvencia týchto nežiaducich reakcií je klasifikovaná ako „neznáma“, pretože neboli pozorované v klinických skúšaníach s paliperidón-palmitátom. Boli odvodené buď zo spontánnych postmarketingových hlásení a frekvencia nemôže byť stanovená, alebo boli odvodené z údajov z klinických skúšaní s risperidónom (ktorákoľvek lieková forma) alebo perorálnym paliperidónom a/alebo z postmarketingových hlásení.

^b Pozri nižšie časť „Hyperprolaktinémia“.

^c Pozri nižšie časť „Extrapyramídové príznaky“.

^d V placebom kontrolovaných skúšaníach bol u 0,32 % pacientov liečených paliperidónom hlásený diabetes mellitus v porovnaní s 0,39 % v skupine s placebom. Celková incidencia zo všetkých klinických skúšaní bola 0,65 % zo všetkých pacientov liečených paliperidón-palmitátom.

^e **Insomnia zahŕňa:** počiatočnú insomniu, insomniu strednej fázy; **Kŕče zahŕňajú:** záchvaty typu grand mal; **Edém zahŕňa:** generalizovaný edém, periférny edém, jamkovitý edém. **Porucha menštruácie zahŕňa:** omeškanie menštruácie, nepravidelnú menštruáciu, oligomenoreu

Nežiaduce účinky zaznamenané s liekovými formami risperidónu

Paliperidón je aktívnym metabolitom risperidónu, preto sú profily nežiaducich reakcií týchto liečiv (vrátane perorálnych a injekčných liekových foriem) navzájom relevantné.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Anafylaktická reakcia

Počas postmarketingového používania boli u pacientov, ktorí predtým tolerovali perorálny risperidón alebo perorálny paliperidón, zriedkavo hlásené prípady anafylaktickej reakcie po podaní

injekcie paliperidónu (pozri časť 4.4).

Reakcie v mieste podania injekcie

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou spojenou s miestom podania injekcie bola bolesť. Väčšina týchto reakcií bola uvedená ako mierna až stredne závažná. Hodnotenia pacientov ohľadom bolesti v mieste podania injekcie na základe vizuálnej analógovej škály mali tendenciu časom klesať, čo sa týka frekvencie aj intenzity v štúdiách s paliperidónom fázy 2 a 3. Injekcie do deltového svalu boli pociťované ako mierne bolestivejšie v porovnaní s odpovedajúcimi injekciami do sedacieho svalu. Ostatné reakcie v mieste podania injekcie boli väčšinou mierne a zahŕňali zatvrdnutie (časté), pruritus (menej časté) a noduly (zriedkavé).

Extrapyramídové príznaky (EPS)

EPS predstavuje zlúčenú analýzu nasledujúcich výrazov: parkinsonizmus (zahŕňa hypersekréciu slín, muskuloskeletálnu stuhnutosť, parkinsonizmus, slintanie, rigiditu (fenomén ozubeného kolesa), bradykinézu, hypokinézu, maskovitú tvár, svalovú stuhnutosť, akinézu, rigiditu šije, svalovú rigiditu, parkinsonickú chôdzu, abnormálny glabulárny reflex a parkinsonický kľudový tremor), akatázia (vrátane akatázie, nepokoja, hyperkinézy a syndrómu nepokojných nôh), dyskinéza (dyskinéza, svalové zásklby, choreoatetóza, atetóza a myoklonus), dystónia (vrátane dystónie, hypertónie, tortikolis, mimovoľných svalových kontrakcií, skrútenia svalov, blefarospazmu, okulogyrácie, paralýzy jazyka, kŕča tváre, laryngospazmu, myotónie, opistotonu, orofaryngeálneho kŕča, pleurotonu, kŕča jazyka a trizmu) a tremor. Treba poznamenať, že je zahrnuté širšie spektrum príznakov, ktoré nemusia mať nevyhnutne extrapyramídový pôvod.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

V 13-týždňovej štúdií zahŕňajúcej začiatkové dávkovanie 150 mg vykazovala časť pacientov s abnormálnym zvýšením telesnej hmotnosti $\geq 7\%$ spojitost' s výškou dávky, s 5 % výskytom v skupine dostávajúcej placebo v porovnaní so 6 %, 8 % a 13 % výskytom v príslušných skupinách užívajúcich 25 mg, 100 mg a 150 mg paliperidónu.

Počas 33-týždňovej otvorenej prechodnej/udržiavacej periódy dlhodobého klinického skúšania zameraného na prevenciu recidívy spĺňalo toto kritérium 12 % pacientov liečených paliperidónom (zvýšenie telesnej hmotnosti $\geq 7\%$ od dvojito zaslepenej fázy až po ukončenie); priemerná zmena telesnej hmotnosti (SD) oproti základnej hodnote v otvorenej fáze bola + 0,7 (4,79) kg.

Hyperprolaktinémia

V klinických skúškach sa pozoroval stredný nárast sérovej hladiny prolaktínu u pacientov oboch pohlaví liečených paliperidónom. Nežiaduce reakcie, ktoré by mohli poukazovať na nárast sérových hladín prolaktínu (napr. amenorea, galaktorea, menštruačné poruchy, gynekomastia), boli zaznamenané celkovo u $< 1\%$ pacientov.

Účinky tejto triedy liekov

Pri užívaní antipsychotík sa môže vyskytnúť predĺženie QT intervalu, ventrikulárne arytmie (ventrikulárna fibrilácia, ventrikulárna tachykardia), náhla nevysvetliteľná smrť, zastavenie srdcovej činnosti a Torsade de pointes.

Pri užívaní antipsychotík boli s neznámou frekvenciou hlásené prípady venózneho tromboembolizmu vrátane prípadov pľúcnej embólie a prípadov hlbokoj žilovej trombózy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Očakávané prejavy a príznaky predávkovania sú vo všeobecnosti tie, ktoré sú vystupňovaním známych farmakologických účinkov paliperidónu, t.j. ospalosť a sedácia, tachykardia a hypotenzia, predĺženie QT intervalu a extrapyramídové príznaky. Torsade de pointes a ventrikulárna fibrilácia boli hlásené v súvislosti s predávkovaním pacienta perorálnym paliperidónom. Pri akútnom predávkovaní je potrebné zvážiť možnosť predávkovania viacerými liekmi súčasne.

Liečba

Pri hodnotení potreby liečby a rekonvalescencie je potrebné zvážiť charakter liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním a dlhý polčas eliminácie paliperidónu. K dispozícii nie je žiadne špecifické antidotum pre paliperidón. Je potrebné použiť všeobecné podporné opatrenia. Zabezpečiť a udržať voľné dýchacie cesty a zaistiť dostatočnú oxygenáciu a ventiláciu.

Okamžite je potrebné začať monitorovanie kardiovaskulárnych parametrov, vrátane kontinuálneho monitorovania EKG, vzhľadom na možné poruchy srdcového rytmu. Hypotenziu a zlyhanie obehu je potrebné liečiť vhodnými postupmi, vrátane intravenózneho podania tekutín a/alebo aplikácie sympatomimetík. V prípade závažných extrapyramídových príznakov sa majú podať anticholinergické látky. Pacienta je potrebné pozorne sledovať a monitorovať až do jeho zotavenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, iné antipsychotiká, ATC kód: N05AX13

Paliperidón Teva obsahuje racemickú zmes (+)- a (-)-paliperidónu.

Mechanizmus účinku

Paliperidón je selektívny blokátor monoamínových účinkov, ktorého farmakologické vlastnosti sa líšia od tradičných neuroleptík. Paliperidón sa pevne viaže na sérotoninergné 5-HT₂ receptory a na dopamínergné D₂-receptory. Paliperidón inhibuje aj alfa 1-adrenergné receptory a v menšom rozsahu inhibuje aj histamínergné H₁-receptory a alfa 2-adrenergné receptory. Farmakologická aktivita (+)- a (-)- enantiomérov paliperidónu je kvalitatívne a kvantitatívne podobná.

Paliperidón sa neviaže na cholinergné receptory. Aj keď je paliperidón silným antagonistom dopamínových D₂-receptorov, u ktorého sa predpokladá, že zmiernuje pozitívne príznaky schizofrénie, vyvoláva menej výraznú katalepsiú a zoslabuje motorické funkcie v menšom rozsahu ako tradičné neuroleptiká. Prevažná inhibícia sérotonínu môže znižovať tendenciu paliperidónu k vyvolaniu extrapyramídových vedľajších účinkov.

Klinická účinnosť

Akútna liečba schizofrénie

Účinnosť paliperidónu pri akútnej liečbe schizofrénie bola stanovená v štyroch krátkodobých (jedna 9-týždňová a tri 13-týždňové) dvojito zaslepených, randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdiách s fixným dávkovaním u dospelých hospitalizovaných pacientoch s akútnym relapsom, ktorí spĺňali kritériá DSM-IV pre schizofréniu. Fixné dávky paliperidónu v týchto štúdiách sa podávali 1., 8. a 36. deň pri 9-týždňovej štúdii a dodatočne ešte 64. deň pri 13-týždňových štúdiách. Počas akútnej liečby schizofrénie paliperidónom neboli potrebné žiadne ďalšie prídavné perorálne antipsychotiká. Primárny sledovaný parameter účinnosti bol definovaný ako zníženie celkového skóre škály pozitívneho a negatívneho syndrómu (PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale), ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke. PANSS je validovaná viacpoložková škála skladajúca sa z piatich faktorov na hodnotenie pozitívnych príznakov, negatívnych príznakov, dezorganizovaného myslenia, nekontrolovanej hostility/vzrušenia a úzkosti/depresie. Fungovanie sa hodnotilo pomocou

stupnice osobnej a sociálnej výkonnosti (PSP - Personal and Social Performance scale). PSP je validovaná, lekárom hodnotená škála, ktorá meria osobné a sociálne fungovanie v štyroch hlavných oblastiach: sociálne prospešné aktivity (práca a štúdium), osobné a sociálne vzťahy, starostlivosť o seba a rušivé a agresívne správanie.

V 13-týždňovej štúdií (n = 636) porovnávajúcej tri fixné dávky paliperidónu (začiatková injekcia 150 mg do deltového svalu, následne 3 dávky do sedacieho alebo deltového svalu buď 25 mg/4 týždne, 100 mg/4 týždne alebo 150 mg/4 týždne) s placebom sa pri všetkých troch dávkach paliperidónu preukázalo významné zlepšenie celkového skóre PANSS v porovnaní s placebom. V tejto štúdií vykazovali v skóre PSP obe terapeutické skupiny s dávkou 100 mg/4 týždne a 150 mg/4 týždne, okrem dávky 25 mg/4 týždne, štatistickú prevahu oproti placebo. Tieto výsledky podporujú pretrvávanie účinnosti počas celého trvania liečby a zlepšenie v PANSS a bolo pozorované už 4. deň, s významným oddelením paliperidónu od placebo v skupinách s paliperidónom podávaným v dávkach 25 mg a 150 mg do 8. dňa.

Výsledky ďalších štúdií priniesli štatisticky významné výsledky v prospech paliperidónu, okrem dávky 50 mg v jednej zo štúdií (pozri nasledujúcu tabuľku).

Celkové skóre PANSS – Zmena od východiskovej po koncovú hodnotu – LOCF pre štúdie R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 a R092670-PSY-3007: Súbor analýzy primárnej účinnosti					
	placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Priemerná východisková hodnota (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Priemerná zmena (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
p-hodnota (vs. placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Priemerná východisková hodnota (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Priemerná zmena (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
p-hodnota (vs. placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Priemerná východisková hodnota (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	--
Priemerná zmena (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	
p-hodnota (vs. placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Priemerná východisková hodnota (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Priemerná zmena (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	
p-hodnota (vs. placebo)	--		0,001	< 0,0001	--

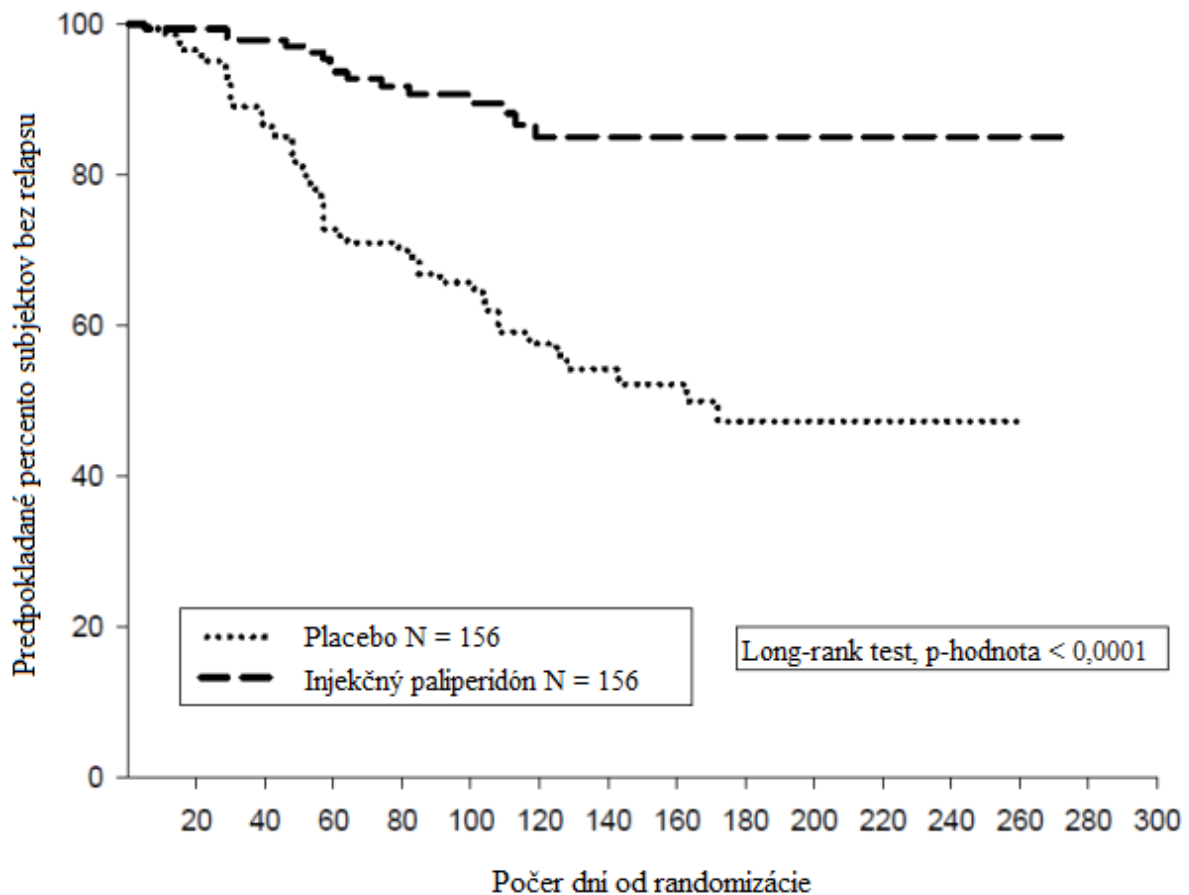
* Pri štúdií R092670-PSY-3007 bola začiatková dávka 150 mg podaná všetkým pacientom v terapeutických skupinách s paliperidónom 1. deň a následne im bola podávaná pridelená dávka.

Poznámka: Negatívna zmena v skóre označuje zlepšenie.

Udržiavanie kontroly príznakov a oddialenie recidívy schizofrénie

Účinnosť paliperidónu pri udržaní symptomatickej kontroly a oddialení relapsu schizofrénie bola stanovená v dlhodobej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s flexibilným dávkovaním, ktorej sa zúčastnilo 849 mladších dospelých pacientov spĺňajúcich kritériá DSM-IV pre schizofrénii. Táto štúdia zahŕňala 33-týždňovú otvorenú fázu akútnej liečby a stabilizácie, randomizovanú, dvojito zaslepenú, placebom kontrolovanú fázu na sledovanie relapsu a 52-týždňovú otvorenú pokračovaciu periódu. V tejto štúdií boli dávky paliperidónu 25 mg, 50 mg,

75 mg a 100 mg podávané v mesačných intervaloch; dávka 75 mg bola povolená len počas 52-týždňovej otvorenej pokračovacej periódy. Pacienti spočiatku dostávali flexibilné dávky paliperidónu (25 mg-100 mg) počas 9-týždňového prechodného obdobia, potom nasledovalo 24-týždňové udržiavacie obdobie, kedy museli pacienti dosahovať požadované skóre PANSS ≤ 75 . Úpravy dávkovania boli povolené len počas prvých 12 týždňov udržiavacieho obdobia. Celkovo 410 stabilizovaných pacientov bolo randomizovaných do skupiny s paliperidónom (medián trvania 171 dní [rozsah 1 až 407 dní]) alebo do skupiny s placebo (medián trvania 105 dní [rozsah 8 až 441 dní]), až kým sa u nich nevyskytol relaps príznakov schizofrénie v dvojito zaslepenej fáze rôzneho trvania. Klinická štúdia bola zastavená v skorom období z dôvodov spojených s účinnosťou, keďže sa u pacientov liečených paliperidónom pozorovala oveľa dlhšia doba do relapsu ($p < 0,0001$, obr. 1) v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo (pomer rizík = 4,32; 95 % IS: 2,4-7,7).



Obrázok 1: Kaplan-Meierova krivka doby do relapsu – predbežná analýza (súbor predbežných analýz „Intent-to-Treat“ (so zámerom liečby))

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim paliperidón vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu schizofrénie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Paliperidón-palmitát je proliečivo paliperidónu vo forme esteru kyseliny palmitovej. Z dôvodu extrémne nízkej rozpustnosti vo vode sa paliperidón-palmitát po intramuskulárnom podaní pomaly rozpúšťa a následne hydrolyzuje na paliperidón a absorbuje do systémového obehu. Po jednej intramuskulárnej dávke sa plazmatické koncentrácie paliperidónu postupne zvýšia až dosiahnu

maximálne plazmatické koncentrácie pri mediáne T_{max} 13 dní. Liečivo sa začína uvoľňovať hneď 1. deň a trvá to minimálne 4 mesiace.

Po intramuskulárnom podaní jednej dávky (25 mg-150 mg) do deltového svalu sa pozorovala v priemere o 28 % vyššia hodnota C_{max} ako pri podaní do sedacieho svalu. Dve začiatkové intramuskulárne injekcie do deltového svalu, jedna v dávke 150 mg 1. deň a druhá v dávke 100 mg 8. deň, napomáhajú rýchlemu dosiahnutiu terapeutických koncentrácií. Profil uvoľňovania a režim dávkovania paliperidónu vedú k udržaniu terapeutických koncentrácií. Celková expozícia paliperidónu po podaní injekčného paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním bola úmerná dávkam v celom dávkovacom rozsahu 25 mg-150 mg a menej ako úmerná dávkam pre hodnotu C_{max} pri dávkach vyšších ako 50 mg. Priemerný pomer maximálnych a minimálnych koncentrácií (peak:trough ratio) v rovnovážnom stave pri dávke 100 mg paliperidónu bol po podaní do sedacieho svalu 1,8 a po podaní do deltového stavu 2,2. Priemerný zdanlivý biologický polčas paliperidónu po podaní injekčného paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním v rozsahu dávok od 25 mg-150 mg bol v rozpätí 25-49 dní.

Absolútna biologická dostupnosť paliperidón-palmitátu po podaní injekčného paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním je 100 %.

Po podaní paliperidón-palmitátu sa (+) a (-) enantioméry paliperidónu vzájomne vymenia a dosiahnu pomer AUC (+) k (-) približne 1,6-1,8.

Väzba racemického paliperidónu na plazmatické bielkoviny je 74 %.

Biotransformácia a eliminácia

Jeden týždeň po podaní jednorazovej perorálnej dávky 1 mg ^{14}C -paliperidónu (forma s okamžitým uvoľňovaním účinnej látky) sa 59 % z dávky vylúčilo v nezmenenej forme do moču, čo odráža menej významný metabolizmus paliperidónu pečenu. Približne 80 % z podanej rádioaktivity sa zachytilo v moči a 11 % v stolici. *In vivo* boli identifikované štyri metabolické dráhy, pričom žiadna z nich nepredstavovala viac ako 6,5 % z podanej dávky: dealkylácia, hydroxylácia, dehydrogenácia a benzisoxazolové štiepenie. Aj napriek tomu, že sa v štúdiách *in vitro* predpokladal význam izoenzýmov CYP2D6 a CYP3A4 pri metabolizme paliperidónu, v štúdiách *in vivo* sa nepotvrdilo, že by tieto izoenzýmy mali významnú úlohu. V analýzach populačnej farmakokinetiky sa nezistili výraznejšie rozdiely eliminácie paliperidónu po podaní perorálneho paliperidónu osobám s rýchlym metabolizmom, resp. s pomalým metabolizmom substrátov izoenzýmu CYP2D6. V štúdiách *in vitro* zameraných na mikrozómy ľudskej pečene sa ukázalo, že paliperidón významnejšie neinhibuje metabolizmus liekov, ktoré sú metabolizované izoenzýmami cytochrómu P450, vrátane CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a CYP3A5.

V štúdiách *in vitro* sa ukázalo, že paliperidón je pri vysokých koncentráciách P-gp substrátom a slabým inhibítorom P-gp. Nie sú dostupné žiadne *in vivo* údaje a klinický význam nie je známy.

Injekcia paliperidón-palmitátu s dlhotrvajúcim účinkom verzus perorálny paliperidón s predĺženým uvoľňovaním

Paliperidón Teva je určený na podávanie paliperidónu v mesačných intervaloch, zatiaľ čo perorálny paliperidón s predĺženým uvoľňovaním sa podáva každý deň. Začiatkový režim pre Paliperidón Teva (150 mg/100 mg do deltového svalu 1. deň/8. deň) bol navrhnutý za účelom rýchleho dosiahnutia rovnovážneho stavu koncentrácií paliperidónu pri začatí terapie bez použitia perorálnej suplementácie.

Vo všeobecnosti boli celkové začiatkové plazmatické hladiny pri paliperidóne v rámci expozičného rozsahu, ktorý bol pozorovaný pri dávkach 6-12 mg perorálneho paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním. Používanie tohto režimu pri začatí užívania paliperidónu umožnilo pacientom zostať v expozičnom okne 6-12 mg perorálneho paliperidónu s predĺženým

uvoľňovaním, dokonca aj počas dní pred dávkou s minimami plazmatických hladín (8. a 36. deň). Z dôvodu rozdielných stredných farmakokinetických profilov medzi týmito dvoma liekmi by sa malo postupovať opatrne pri priamom porovnávaní ich farmakokinetických vlastností.

Porucha funkcie pečene

Paliperidón sa významne nemetabolizuje v pečeni. Aj napriek tomu, že sa účinky paliperidónu neskúmali u ľudí s poruchou funkcie pečene, nevyžaduje sa žiadna úprava dávkovania u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene. V štúdií s perorálnym paliperidónom zahŕňajúcej pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) boli plazmatické koncentrácie voľného paliperidónu podobné ako u zdravých osôb. K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

Vylučovanie jednej dávky 3 mg tablety perorálneho paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním sa sledovalo u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek. Eliminácia paliperidónu sa znižuje so znižujúcim sa predpokladaným klírensom kreatinínu. Celkový klírens paliperidónu u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek ($CrCl = 50$ až < 80 ml/min.) bol priemerne nižší o 32 %, u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($CrCl = 30$ až < 50 ml/min.) bol nižší o 64 % a u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CrCl = 10$ až < 30 ml/min.) bol nižší o 71 %, čo zodpovedá priemernému 1,5-, 2,6- a 4,8-násobnému nárastu expozície (AUC_{inf}) v danom poradí v porovnaní so zdravými osobami. Na základe obmedzeného počtu pozorovaní s paliperidónom u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek a farmakokinetických simulácií sa odporúča nižšia dávka (pozri časť 4.2).

Staršie osoby

Analýza populačnej farmakokinetiky neodhalila žiadny dôkaz rozdielov vo farmakokinetike spojených s vekom.

Index telesnej hmotnosti (BMI)/telesná hmotnosť

Farmakokinetické štúdie s paliperidón-palmitátom preukázali o niečo nižšie (10-20 %) plazmatické koncentrácie paliperidónu u pacientov s nadváhou alebo obezitou v porovnaní s pacientmi s normálnou hmotnosťou (pozri časť 4.2).

Rasa

Analýza populačnej farmakokinetiky údajov zo štúdií s perorálnym paliperidónom neodhalila žiaden dôkaz rozdielov spojených s rasou vo farmakokinetike paliperidónu po podaní paliperidónu.

Pohlavie

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely medzi mužmi a ženami.

Fajčenie

V štúdiách *in vitro* zameraných na enzýmy ľudskej pečene sa zistilo, že paliperidón nie je substrátom izoenzýmu CYP1A2. Z tohto dôvodu by fajčenie nemalo ovplyvňovať farmakokinetiku paliperidónu. Vplyv fajčenia na farmakokinetiku paliperidónu sa pri injekčnom paliperidóne s predĺženým uvoľňovaním neskúmal. V analýze populačnej farmakokinetiky na základe údajov zo štúdií s perorálnymi tabletami paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním sa preukázala mierne znížená expozícia paliperidónu u fajčiarov v porovnaní s nefajčiarmi. Je nepravdepodobné, že tento rozdiel je klinicky relevantný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách skúmajúcich toxicitu po opakovanom intramuskulárnom podaní paliperidón-palmitátu (1-mesačná lieková forma) a perorálnom podaní paliperidónu potkanom a psom sa pozorovali najmä farmakologické účinky, ako je sedácia a prolaktínové účinky na prsné žľazy a pohlavné orgány. U zvierat liečených paliperidón-palmitátom bolo možné pozorovať zápalovú reakciu v mieste intramuskulárneho podania. Príležitostne sa vytvoril absces.

V štúdiách s perorálnym risperidónom, ktorý sa z väčšej časti u potkanov a ľudí mení na paliperidón, skúmajúcich reprodukčnú toxicitu u potkanov, sa pozorovali nežiaduce účinky na pôrodnú hmotnosť a prežívanie mláďat. Nepozorovala sa žiadna embryonálna toxicita ani malformácie po intramuskulárnom podaní paliperidón-palmitátu gravidným samiciam potkanov do maximálnej dávky (160 mg/kg/deň), čo zodpovedá 4,1-násobku expozičnej hladiny u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke 150 mg. Po podaní iných antagonistov dopamínu gravidným samiciam zvierat sa zistili nežiaduce účinky na učenie a motorický vývin mláďat.

Paliperidón-palmitát ani paliperidón neboli genotoxické. V štúdiách skúmajúcich karcinogénne účinky po perorálnom podaní risperidónu potkanom a myšiam sa pozoroval zvýšený výskyt adenómov hypofýzy (u myši), adenómov endokrinného pankreasu (u potkanov) a adenómov prsnej žľazy (u oboch druhov laboratórnych zvierat). Možnosť karcinogénnych účinkov intramuskulárne podaného paliperidón-palmitátu sa vyhodnocovala u potkanov. U samíc potkanov sa vyskytol štatisticky významný nárast adenokarcinómov prsnej žľazy pri dávkach 10, 30 a 60 mg/kg/mesiac. U samcov potkanov sa vyskytol štatisticky významný nárast adenómov a karcinómov prsnej žľazy pri dávkach 30 a 60 mg/kg/mesiac, čo je 1,2- a 2,2-násobok expozičnej hladiny pri maximálnej dávke 150 mg odporúčanej u ľudí. Tieto nádory môžu súvisieť s dlhotrvajúcim antagonizmom dopamínových D2-receptorov a hyperprolaktinémiou. Význam týchto poznatkov o nádoroch u hlodavcov z hľadiska rizika pre ľudí nie je známy.

6 FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

polysorbát 20
makrogol 4000
monohydrát kyseliny citrónovej
hydrogenfosforečnan sodný
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená injekčná striekačka (cyklický olefinový kopolymér) s piestovou zátkou, zarážkou a ochranným uzáverom (bromobutylóva guma) s 1/2-palcovou bezpečnostnou ihlou veľkosti 22 G

(38,1 mm x ,72 mm) a 1-palcovou bezpečnostnou ihlou veľkosti 23 G (25,4 mm x 0,64 mm).

Každé balenie obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku a 2 ihly.

Balenie na úvodnú liečbu:

Každé balenie obsahuje 1 balenie Paliperidónu Teva 150 mg a 1 balenie Paliperidónu Teva 100 mg.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má byť zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Teslova 26
821 02 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Paliperidón Teva 25 mg: 68/0238/21-S
Paliperidón Teva 50 mg: 68/0239/21-S
Paliperidón Teva 75 mg: 68/0240/21-S
Paliperidón Teva 100 mg: 68/0241/21-S
Paliperidón Teva 150 mg: 68/0242/21-S
Paliperidón Teva 150 a Paliperidón Teva 100 mg: 68/0243/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. september 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2022