

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Egoropal 25 mg
Egoropal 50 mg
Egoropal 75 mg
Egoropal 100 mg
Egoropal 150 mg
injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

25 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 39 mg paliperidón-palmitátu zodpovedajúceho 25 mg paliperidónu.

50 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 78 mg paliperidón-palmitátu zodpovedajúceho 50 mg paliperidónu.

75 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 117 mg paliperidón-palmitátu zodpovedajúceho 75 mg paliperidónu.

100 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 156 mg paliperidón-palmitátu zodpovedajúceho 100 mg paliperidónu.

150 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 234 mg paliperidón-palmitátu zodpovedajúceho 150 mg paliperidónu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke.
Suspenzia je bielej až sivobielej farby. Suspenzia má neutrálnu pH (približne 7,0).
Osmolalita suspenzie je 220 – 320 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Egoropal je indikovaný na udržiavaciu liečbu schizofrénie dospelým pacientom stabilizovaným pomocou paliperidónu alebo risperidónu.

U vybraných dospelých pacientov so schizofróniou a s predchádzajúcou odpoveďou na liečbu perorálnym paliperidónom alebo risperidónom sa môže Egoropal 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 Egoropalu 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 druhej úvodnej dávke.

Odporúčaná mesačná udržiavacia dávka je 75 mg; niektorým pacientom môžu viac prospievať nižšie alebo vyššie dávky v rámci odporúčaného rozsahu 25 mg až 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 zväžiť vlastnosti týkajúce sa predĺženého uvoľňovania Egoropalu (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 Egoropal

Egoropal sa má začať podávať podľa popisu na začiatku predchádzajúcej časti 4.2. Počas mesačnej udržiavacej liečby Egoropalom môžu pacienti, ktorí boli predtým stabilizovaní na rôznych dávkach paliperidónu tabliet s predĺženým uvoľňovaním, dosiahnuť podobnú expozíciu paliperidónu v rovnovážnom stave pomocou injekcie. Udržiavacie dávky Egoropalu potrebné na dosiahnutie podobnej expozície v rovnovážnom stave, sú uvedené nasledovne:

| Dávky paliperidónu tabliet s predĺženým uvoľňovaním a Egoropalu potrebného na dosiahnutie podobnej expozície paliperidónu v rovnovážnom stave počas udržiavacej liečby | |
|---|-----------------------------------|
| Predchádzajúca dávka paliperidónu tabliet s predĺženým uvoľňovaním | Injekčne podávaný Egoropal |
| 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 Egoropalom. U niektorých pacientov môže byť prínosom postupné vysadenie lieku. Niektorí pacienti prechádzajúci z vyšších perorálnych dávok paliperidónu (napr. 9 – 12 mg denne) na injekcie Egoropalu podávané do gluteálneho svalu môžu mať počas prvých 6 mesiacov po prechode nižšiu plazmatickú expozíciu. Z toho dôvodu sa môže prípadne zväžiť podávanie injekcií do deltového svalu počas prvých 6 mesiacov.

Prechod z injekčne podávaného risperidónu s dlhotrvajúcim účinkom na Egoropal

Pri zmene liečby z injekčne podávaného risperidónu s dlhotrvajúcim účinkom začnite terapiu Egoropalom namiesto ďalšej naplánovanej injekcie. Podávanie Egoropalu má následne pokračovať v mesačných intervaloch. Jednotýždňový režim začiatočného 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 Egoropalu podľa nasledujúcich údajov:

| Dávky injekčne podávaného risperidónu s dlhotrvajúcim účinkom a Egoropalu potrebného na dosiahnutie podobnej expozície paliperidónu v rovnovážnom stave | |
|--|-----------------------------------|
| Predchádzajúca dávka injekčne podávaného risperidónu s dlhotrvajúcim účinkom | Injekčne podávaný Egoropal |
| 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 Egoropal vysadíte, musíte zvážiť 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 Egoropalu podávala jeden týždeň po prvej dávke. Aby sa zamedzilo vynechaniu dávky, pacientovi môže byť druhá dávka podaná 4 dni pred alebo po jedno týždňovom limite (8. deň). Podobne sa odporúča podávať tretiu a nasledovné injekcie po začiatkovom režime v mesačných intervaloch. Aby sa zamedzilo vynechaniu dávky, pacientovi môže byť injekcia podaná do 7 dní pred alebo po mesačnom časovom limite.

Ak zmeškáte plánovaný dátum pre druhú injekciu Egoropalu (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 má byť čo najskôr podaná druhá injekcia 100 mg do deltového svalu. Tretia injekcia Egoropalu 75 mg má byť podaná 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 Egoropalu ubehlo 4 až 7 týždňov, pokračujte 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 Egoropalu ubehlo viac ako 7 týždňov, začnite s dávkovaním podľa popisu uvedeného pre odporúčané začatie liečby Egoropalom vyššie.

Vynechaná mesačná udržiavacia dávka (1 mesiac až 6 týždňov)

Po začatí sa odporúča mesačný cyklus podávania injekcií Egoropalu. Ak od poslednej injekcie ubehlo menej ako 6 týždňov, podajte čo najskôr predchádzajúcu stabilizačnú dávku, v podávaní ďalších injekcií pokračujte v mesačných intervaloch.

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

Ak od poslednej injekcie Egoropalu 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, 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 Egoropalu ubehlo viac ako 6 mesiacov, začnite s dávkovaním podľa popisu uvedeného pre odporúčané začatie liečby Egoropalom vyššie.

Osobitné populácie

Starší ľudia

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

Vo všeobecnosti sa odporúča pre starších pacientov s normálnou funkciou obličiek rovnaké dávkovanie Egoropalu 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

Egoropal 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 Egoropalom 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.

Egoropal 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 paliperidón nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, odporúča sa u týchto pacientov postupovať opatrne (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Egoropal je určený len na intramuskulárne použitie. Nesmie sa podávať žiadnou inou cestou. Je potrebné podať ho pomaly, hlboko do deltového alebo sedacieho 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 vpichu 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 Egoropalom pozri v písomnej informácii pre používateľa (informácia určená pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov).

Podanie do deltového svalu

Odporúčaná veľkosť ihly na začiatkové a udržiavacie podávanie Egoropalu 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 Egoropalu 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

Egoropal sa nemá používať na zvládanie akútnych stavov 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 sa vyskytol neuroleptický malígny syndróm (NMS), ktorý je charakterizovaný hypertermiou, svalovou rigiditou, vegetatívnou 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 dyskíneza/extrapiramídové príznaky

Liečba antagonistami dopamínových receptorov sa spája so vznikom tardívnej dyskínezy, ktorá je charakterizovaná rytmickými, mimovoľnými pohybmi, najmä jazyka a/alebo tváre. Ak sa objavia prejavy a príznaky tardívnej dyskínezy, 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 extrapiramídové príznaky. Odporúča sa postupné ukončenie liečby stimulantom (pozri časť 4.5).

Leukopénia, neutropénia a agranulocytóza

Pri liečbe Egoropalom 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 prvých niekoľko mesiacov liečby a treba zvážiť prerušenie liečby Egoropalom 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 Egoropalom 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 Egoropalu; 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 diabetckej kómy a ketoacidózy. Odporúča sa vhodné klinické sledovanie v súlade s používanými smernicami pre antipsychotiká. U pacientov liečených Egoropalom, treba sledovať príznaky hyperglykémie (ako polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a u pacientov s diabetom mellitus treba pravidelne sledovať zhoršenie kontroly glukózy.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

Pri užívaní Egoropalu 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 alfa-blokujúci účinok môže paliperidón u niektorých pacientov vyvolať ortostatickú hypotenziu.

Zo zlúčených 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 užívajúcich placebo. Egoropal sa má používať opatrne u pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením (napr. srdcové zlyhanie, infarkt myokardu alebo ischémia, poruchy prevodu vzruchu), cerebrovaskulárnym ochorením alebo stavmi, ktoré predisponujú pacienta k hypotenzii (napr. dehydratácia a hypovolémia).

Záchvaty

Egoropal sa má používať opatrne u pacientov s anamnézou záchvatov alebo iných stavov, ktoré môžu znižovať prah pre vznik 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. Egoropal 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 opatnosť.

Starší pacienti s demenciou

Egoropal nebol študovaný u starších pacientov s demenciou. Egoropal má byť podávaný s opatnosťou 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 metaanalýze 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 užívajúcich 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 Egoropalu pacientom s Parkinsonovou chorobou alebo demenciou s prítomnosťou Lewyho teliesok (DLB) je potrebné, aby lekári zvažili 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 prejavovať zmätenosťou, otupenosťou, posturálnou nerovnováhou vrátane častých pádov a extrapyramídovými príznakmi.

Priapizmus

Zaznamenalo sa, že antipsychotiká (vrátane risperidónu) s α -adrenergickými blokujúcimi 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 urgentnú lekársku pomoc v prípade, že priapizmus pretrváva viac ako 4 hodiny.

Regulácia telesnej teploty

Antipsychotikám sa pripisuje úloha pri poruche schopnosti organizmu znížiť teplotu telesného jadra. Pri predpisovaní Egoropalu pacientom, ktorí sa dostávajú do situácií vedúcich k zvýšeniu teploty telesného jadra, napr. namáhavé cvičenie, pobyt vo veľkých horúčavách, súbežné užívanie liekov s anticholínergickým 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 Egoropalom 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 zakrývať prejavy a príznaky predávkovania niektorými liekmi alebo stavov, ako napr. obštrukcia čreva, Reyov syndróm a nádor mozgu.

Podávanie

Dajte pozor, aby nedošlo k neželanému podaniu Egoropalu 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. Egoropal (pozri časť 4.8).

IFIS môže zvyšovať riziko očných komplikácií počas operácie a po nej. Pred operáciou treba očného chirurga informovať o užívaní liekov s alfa 1a-adrenergným antagonistickým účinkom v súčasnosti alebo v minulosti. Potenciálny prínos ukončenia liečby blokujúcej alfa 1 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 Egoropalu v kombinácii s liekmi, ktoré predlžujú QT interval, napr. antiarytmiká triedy IA (napr. chinidín, disopyramid) a triedy III (napr. amiodarón, sotalol), niektoré antihistaminiká, niektoré iné antipsychotiká a niektoré antimalariká (napr. meflochín). Tento zoznam je informatívny a nie je úplný.

Možný účinok Egoropalu na iné lieky

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

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

Paliperidón môže antagonizovať 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 Egoropalu s inými látkami s takýmto potenciálom, napr. iné antipsychotiká, tricykliká, môže vzniknúť aditívny účinok.

Odporúča sa zvýšená opatrnosť, ak sa paliperidón užíva v kombinácii s inými liekmi, ktoré môžu znižovať prah pre vznik kŕčov (t. j. fenotiazíny alebo butyrofenóny, tricykliká 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 Egoropalom a lítiom, farmakokinetická interakcia je však nepravdepodobná.

Možný účinok iných liekov na Egoropal

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, silným inhibitorom 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 priemernom rovnovážnom 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 Egoropalu a v prípade potreby ju zvýšiť. Naopak, pri ukončení liečby karbamazepínom treba prehodnotiť dávku Egoropalu 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 signifikantná interakcia medzi tabletami divalproexu sodného s predĺženým uvoľňovaním a intramuskulárnou injekciou Egoropalu. Táto interakcia nebola študovaná pri Egoropale.

Súbežné užívanie Egoropalu s risperidónom alebo perorálnym paliperidónom

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

Súbežné použitie Egoropalu so psychostimulanciami

Kombinované užívanie psychostimulancií (napr. metylfenidát) s paliperidónom môže viesť k extrapyramídovým príznakom po zmene jednej 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, 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 po pôrode. Boli hlásené agitácia, hypertónia, hypotónia, tremor, somnolencia, respiračná tieseň alebo ťažkosti pri kŕmení. Preto majú byť novorodenci starostlivo sledovaní. Egoropal 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. Egoropal sa nesmie používať počas dojčenia.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne relevantné účinky.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Paliperidón môže mať malý 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 Egoropal.

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 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 závislé od dávkovania.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

V nasledujúcej časti sú uvedené všetky nežiaduce reakcie na liek hlásené u paliperidónu podľa kategórie frekvencie odhadnutej z klinických štúdií 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 metabolismu 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 | insomnia ^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, bolesti 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, kŕč ^e , 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) |
| Poruchy ucha a labyrintu | | | závrat, tinnitus, bolesť ucha | | |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | | tachykardia | atrioventrikulárna blokáda, porucha vedenia, predĺžený QT interval na elektrokardiograme, syndróm posturálnej | atriálna fibrilácia, sínusová arytmia | |

| | | | | | |
|---|--|--|---|--|--|
| | | | ortostatickej tachykardie, bradykardia, abnormálny elektrokardiogram, palpácie | | |
| Poruchy ciev | | hypertenzia | hypotenzia, ortostatická hypotenzia | venózna trombóza, začervenanie | pľúcna embólia, ischémia |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | | kašeľ, upchanie nosa | dyspnoe, kongescia dýchacieho traktu, sipot, faryngolaryngeálna bolesť, epistaxa | syndróm spánkového apnoe, pľúcna kongescia, šelest | hyperventilácia, aspiračná pneumónia, dysfónia |
| Poruchy gastrointestinálneho 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 | abnormálny postoj |
| Poruchy obličiek a močových ciest | | | inkontinencia moču, polakizúria, dyzúria | zadržovanie moču | |
| Stavy v gravidite, v šestonedelí | | | | | novorodenecký syndróm |

| a perinatálnom období | | | | | z vysadenia (pozri časť 4.6) |
|--|--|--|--|--|--|
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | | amenorea, galaktorea | erektilná 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 vpichu | edém tváre, edém ^e , zvýšená telesná teplota, neprirodzená chôdza, bolesť na hrudi, nepohodlie na hrudi, nevoľnosť, indurácia | hypotermia, 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 | | |
| <p>^a Frekvencia týchto nežiaducich reakcií je klasifikovaná ako „neznáma“, pretože neboli pozorované v klinických štúdiách s paliperidón-palmitátom. Boli odvodené buď zo spontánnych postmarketingových hlásení a frekvencia nemôže byť stanovená, alebo boli odvodené z údajov z klinických štúdií s risperidónom (ktorákoľvek lieková forma) alebo perorálnym paliperidónom a/alebo postmarketingových hlásení.</p> <p>^b Pozri nižšie časť „Hyperprolaktinémia“.</p> <p>^c Pozri nižšie časť „Extrapyramidové príznaky“.</p> <p>^d V placebom kontrolovaných klinických štúdiách bol u 0,32 % pacientov liečených Egoropalom hlásený diabetes mellitus v porovnaní s 0,39 % v skupine s placebom. Celková incidencia zo všetkých klinických štúdií bola 0,65 % zo všetkých pacientov liečených paliperidón-palmitátom.</p> <p>^e Insomnia zahŕňa: počiatočnú insomniu, insomniu strednej fázy; Kľče zahŕňajú: záchvaty typu grand mal; Edém zahŕňa: generalizovaný edém, periférny edém, jamkovitý edém. Porucha menštruácie zahŕňa: omeškanie menštruácie, nepravidelnú menštruáciu, oligomenoreu.</p> | | | | | |

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 anafylactickej 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 mierne 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 vo všetkých štúdiách fázy 2 a 3 s injekčným paliperidónom. 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 uzlíky (zriedkavé).

Extrapyramídové príznaky (EPS)

EPS predstavuje zlúčenú analýzu nasledujúcich výrazov: parkinsonizmus (zahŕňa hypersekréciu slín, muskuloskeletálnu stuhnutosť, parkinsonizmus, slintanie, rigiditu (fenomén ozubeného kola), 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, skrátania svalov, blefarospazmu, okulogyriacie, paralýzy jazyka, krča tváre, laryngospazmu, myotónie, opistotonu, orofaryngeálneho krča, pleurotonu, krča 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 štúdiu zahŕňajúcej začiatkové dávkovanie 150 mg, vykazovala časť pacientov s abnormálnym zvýšením telesnej hmotnosti o $\geq 7\%$ spojitost' s výškou dávky, s 5 % výskytom v skupine užívajúcej placebo v porovnaní so 6 %, 8 % a 13 % výskytom v príslušných skupinách užívajúcich 25 mg, 100 mg a 150 mg injekčného paliperidónu.

Počas 33-týždňovej otvorenej prechodnej/udržiavacej periódy dlhodobej klinickej štúdie zameranej na prevenciu recidívy spĺňalo toto kritérium 12 % pacientov liečených injekčným paliperidónom (zvýšenie telesnej hmotnosti o $\geq 7\%$ 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 injekčným 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 nevysvetlená 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 hlbokkej 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

Vo všeobecnosti sa predávkovanie pravdepodobne prejaví prejavmi a príznakmi, ktoré sú vystupňovaním známych farmakologických účinkov paliperidónu, t. j. ospalivosť 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

Egoropal 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 serotonínové 5-HT₂ receptory a na dopamínogické D₂-receptory. Paliperidón tiež blokuje alfa 1-adrenergické receptory a v menšom rozsahu aj histamínové H₁-receptory a alfa 2-adrenergické receptory. Farmakologická aktivita enantiomérov (+)- a (-)-paliperidónu je kvalitatívne a kvantitatívne podobná.

Paliperidón sa neviaže na cholinergické receptory. Aj napriek tomu, že paliperidón je silným antagonistom D₂-receptorov, ktorý dokázateľne zmiernuje pozitívne príznaky schizofrénie, vyvoláva menej výraznú katalepsiu a znižuje motorické funkcie v menšom rozsahu ako tradičné neuroleptiká. Dominujúci centrálny serotonínogický antagonizmus môže znižovať tendenciu paliperidónu vyvolávať extrapyramídové vedľajšie účinky.

Klinická účinnosť

Akútna liečba schizofrénie

Účinnosť injekčne podávaného paliperidónu pri akútnej liečbe schizofrénie bola stanovená pomocou štyroch krátkodobých (jedna 9-týždňová a tri 13-týždňové) dvojito zaslepených, randomizovaných, placebo kontrolovaných štúdií s fixným dávkovaním na dospelých hospitalizovaných pacientoch s akútnym relapsom, ktorí spĺňali kritériá DSM-IV pre schizofréniu. Fixné dávky injekčného paliperidónu v týchto štúdiách sa podávali 1., 8. a 36. deň pri 9-týždňovej štúdiu a dodatočne ešte 64. deň pri 13-týždňových štúdiách. Počas akútnej liečby schizofrénie injekčne podávaným paliperidónom neboli potrebné žiadne ďalšie prídavné perorálne antipsychotiká. Primárny cieľ účinnosti bol definovaný ako pokles celkového skóre na PANSS škále (z angl. Positive and Negative Syndrome

Scale), ako je to zobrazené v nasledujúcej tabuľke. PANSS je validovaná viacpoložková škála skladajúca sa z piatich faktorov na hodnotenie pozitívnych príznakov, negatívnych príznakov, dezorganizovaného myslenia, nekontrolovanej hostility/podráždenosti a úzkosti/depresie. Fungovanie sa hodnotilo pomocou stupnice Osobnej a sociálnej výkonnosti (PSP, z angl. 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 dávky injekčného 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 injekčne podávaného 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 od placebo v skupinách s injekčne podávaným paliperidónom podávaným v dávkach 25 mg a 150 mg do 8. dňa.

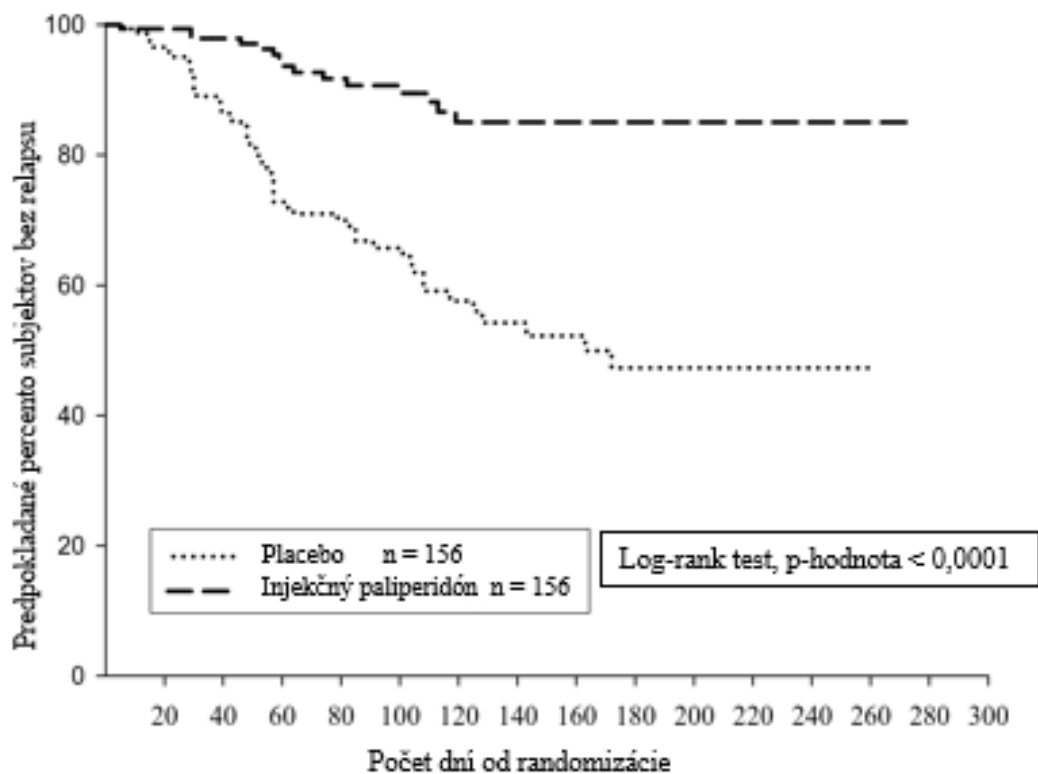
Výsledky ďalších štúdií priniesli štatisticky významné výsledky v prospech injekčne podávaného paliperidónu, okrem dávky 50 mg v jednej zo štúdií (pozri nasledujúcu tabuľku).

| 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 injekčne podávaným 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 injekčne podávaného 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 schizofréniu. 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 injekčne podávaného 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 injekčne podávaného 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 injekčne podávaným paliperidónom (medián trvania 171 dní [rozsah 1 až 407 dní]) alebo do skupiny s placebom (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 injekčne podávaným paliperidónom pozorovala oveľa dlhšia doba do relapsu ($p < 0,0001$, obr. 1) v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (pomer rizík = 4,32; 95 % CI: 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 injekčne podávaným paliperidónom vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pre liečbu schizofrénie (informácie o použití v pediatickej 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 začiatočné 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. Profíl uvoľňovania a režim dávkovania injekčne podávaného paliperidónu vedú k udržaniu terapeutických koncentrácií. Celková expozícia paliperidónu po podaní injekcie paliperidónu 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 injekčne podávaného paliperidónu bol po podaní do sedacieho svalu 1,8 a po podaní do deltového stavu 2,2. Priemerný zdanlivý biologický polčas paliperidónu po podaní injekcie paliperidónu v rozsahu dávok od 25 mg – 150 mg bol v rozpätí 25 – 49 dní.

Absolútna biologická dostupnosť paliperidón-palmitátu po podaní injekcie paliperidónu 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 pečeňou. 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 významejšie 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 verusus perorálny paliperidón s predĺženým uvoľňovaním

Injekčne podávaný paliperidón je určený na podávanie paliperidónu v mesačných intervaloch, zatiaľ čo perorálny paliperidón s predĺženým uvoľňovaním sa podáva každý deň. Začiatočný režim pre injekčne podávaný paliperidón (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 začiatočné plazmatické hladiny pri paliperidón-palmitáte v rámci expozičného rozsahu, ktorý bol pozorovaný pri dávkach 6-12 mg perorálneho paliperidónu

s predĺženým uvoľňovaním. Používanie tohto režimu pri začatí užívania paliperidón-palmitátu 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 sa má postupovať opatrne pri priamom porovnávaní ich farmakokinetických vlastností.

Porucha funkcie pečene

Paliperidón nie je rozsiahlejšie metabolizovaný v pečeni. Aj napriek tomu, že sa účinky injekčne podávaného 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 jedincov. 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 jedincami. Na základe obmedzeného počtu pozorovaní s injekčným paliperidónom, u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek a farmakokinetických simulácií sa odporúča nižšia dávka (pozri časť 4.2).

Starší ľudia

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 žiadny dôkaz rozdielov spojených s rasou vo farmakokinetike paliperidónu po podaní injekčného 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 injekčne podávanom paliperidóne 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 nefajčiarimi. 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

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená injekčná striekačka (cyklický olefinový kopolymér) s piestovou zátkou (chlorobutylová guma), zarážkou a ochranným uzáverom (chlorobutylová guma) s 1½-palcovou bezpečnostnou ihlou veľkosti 22 G (38,1 mm x 0,72 mm) a 1-palcovou bezpečnostnou ihlou veľkosti 23 G (25,4 mm x 0,64 mm).

Veľkosti balenia:

Balenie obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku a 2 ihly.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

Len na jednorazové použitie.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Egoropal 25 mg: 68/0132/22-S

Egoropal 50 mg: 68/0133/22-S

Egoropal 75 mg: 68/0134/22-S

Egoropal 100 mg: 68/0135/22-S

Egoropal 150 mg: 68/0136/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2022