

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Parnido 3 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Parnido 6 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Parnido 9 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

3 mg: Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 3 mg paliperidónu.

6 mg: Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 6 mg paliperidónu.

9 mg: Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 9 mg paliperidónu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 15,7 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

3 mg: Biele až sivo-biele, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s možným nerovnosťami povrchu a s označením P3 na jednej strane tablety. Priemer: približne 9 mm.

6 mg: Hnedasto-žlté, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s možným nerovnosťami povrchu a s označením P6 na jednej strane tablety. Priemer: približne 9 mm.

9 mg: Bledoružové, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s možným nerovnosťami povrchu a s označením P9 na jednej strane tablety. Priemer: približne 9 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Parnido je indikované na liečbu schizofrénie u dospelých a dospelievajúcich vo veku 15 rokov a starších.

Parnido je indikované na liečbu schizoafektívnej poruchy u dospelých.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### *Schizofrénia (dospelí)*

Odporúčaná dávka Parnida na liečbu schizofrénie u dospelých je 6 mg jedenkrát denne, podaná ráno. Úvodná titrácia dávky nie je potrebná. U niektorých pacientov je vhodné podávať nižšiu alebo vyššiu dávku v odporúčanom rozmedzí 3 mg až 12 mg, jedenkrát denne. Ak je indikovaná úprava dávky, má sa uskutočniť len po opätovnom zhodnotení klinického stavu. V prípade, že je indikované zvýšenie dávky, odporúča sa zvýšenie o 3 mg/deň a interval zvyšovania má byť zvyčajne dlhší ako 5 dní.

##### *Schizoafektívna porucha (dospelí)*

Odporúčaná dávka Parnida na liečbu schizoafektívnej poruchy u dospelých je 6 mg jedenkrát denne,

podaná ráno. Úvodná titrácia dávky nie je potrebná. U niektorých pacientov môže byť vhodné podávať vyššiu dávku v odporúčanom rozmedzí 6 mg až 12 mg, jedenkrát denne. Ak je indikovaná úprava dávky, má sa uskutočniť len po opätovnom zhodnotení klinického stavu. V prípade, že je indikované zvýšenie dávky, odporúča sa zvýšenie o 3 mg/deň a interval zvyšovania má byť zvyčajne dlhší ako 4 dni.

#### *Prechod na liečbu inými antipsychotikami*

K dispozícii nie sú žiadne systematicky zhromaždené údaje o prechode z liečby Parnidom na liečbu inými antipsychotikami. Vzhľadom na rozdielne farmakodynamické a farmakokinetické profily jednotlivých antipsychotík je možné prejsť na liečbu iným antipsychotikom, len pod dohľadom lekára.

#### *Staršie osoby*

Odporúčania týkajúce sa dávkovania u starších osôb s normálnou funkciou obličiek ( $\geq 80$  ml/min) sú rovnaké ako pre dospelých s normálnou funkciou obličiek. Avšak, starší pacienti môžu mať zníženú funkciu obličiek, a preto sa môže vyžadovať úprava dávkovania podľa funkcie obličiek (pozri nižšie Porucha funkcie obličiek). Parnido sa musí opatrne používať u starších pacientov s demenciou a rizikovými faktormi pre mozgovú príhodu (pozri časť 4.4). Bezpečnosť a účinnosť Parnida u pacientov so schizofektnou poruchou starších ako 65 rokov sa nesledovala.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. Keďže paliperidón nebol sledovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, u týchto pacientov sa odporúča zvýšená opatrnosť.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $\geq 50$  ml/min do  $< 80$  ml/min) sa odporúča úvodné dávkovanie 3 mg jedenkrát denne. Dávka sa môže zvýšiť na 6 mg jedenkrát denne v závislosti od klinickej odpovede a tolerancie.

U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $\geq 10$  ml/min do  $< 50$  ml/min) sa odporúča úvodná dávka 3 mg Parnida každý druhý deň, ktorá sa môže zvýšiť na 3 mg jedenkrát denne, po zhodnotení klinického stavu. Keďže paliperidón nebol študovaný u pacientov s klírensom kreatinínu pod 10 ml/min, u týchto pacientov sa používanie neodporúča.

### **Pediatriká populácia**

Schizofrénia: Odporúčaná začiatková dávka Parnida v liečbe schizofrénie u dospievajúcich vo veku 15 rokov a starších je 3 mg jedenkrát denne, podávaná ráno.

Dospievajúci s hmotnosťou  $< 51$  kg: maximálna odporúčaná denná dávka Parnida je 6 mg.

Dospievajúci s hmotnosťou  $\geq 51$  kg: maximálna odporúčaná denná dávka Parnida je 12 mg.

Ak je indikovaná úprava dávky, má sa uskutočniť len po opätovnom zhodnotení klinického stavu a na základe individuálnej potreby pacienta. Ak je indikované zvýšenie dávky, odporúča sa zvýšenie o 3 mg/deň a spravidla sa má uskutočniť v 5-dňových alebo dlhších intervaloch. Bezpečnosť a účinnosť paliperidónu v liečbe schizofrénie u dospievajúcich vo veku 12 až 14 rokov sa nestanovila. Údaje dostupné v súčasnosti sú opísané v časti 4.8 a 5.1, nie je však možné dať odporúčanie na dávkovanie. Použitie Parnida u detí mladších ako 12 rokov nie je relevantné.

Schizofektná porucha: Bezpečnosť a účinnosť Parnida v liečbe schizofektnéj poruchy u pacientov vo veku 12 až 17 rokov sa neskúmali ani nestanovili. Použitie Parnida u detí mladších ako 12 rokov nie je relevantné.

#### *Iné osobitné skupiny pacientov*

Nie je potrebná úprava dávkovania Parnida v súvislosti s pohlavím, rasou alebo fajčením.

### **Spôsob podávania**

Parnido sa podáva perorálne. Musí sa prehltnúť vcelku a zapiť nápojom, nesmie sa hrýzť, deliť ani drviť. Účinná látka sa nachádza vo vnútri nevstrebateľného obalu tablety, z ktorej sa uvoľňuje regulovanou rýchlosťou. Obal tablety sa spolu s nerozpustnými časťami jadra z tela vylúči; pacienti sa nemajú znepokojovať, ak občas spozorujú v stolici zvyšky tabliet.

Užívanie Parnida je potrebné štandardizovať podľa stravovacieho režimu (pozri časť 5.2). Pacienta treba poučiť, aby Parnido užíval vždy nalačno alebo vždy pri raňajkách a aby nestrídal jeho užívanie nalačno a najedený.

### 4.3 Kontraindikácie

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

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti so schizoafektívnou poruchou liečení paliperidónom majú byť pozorne sledovaní, či u nich nedochádza k zmenám z manických symptómov na depresívne.

#### QT interval

Je potrebná opatrnosť pri predpisovaní paliperidónu pacientom so známymi kardiovaskulárnymi ochoreniami alebo s rodinnou anamnézou predĺženého QT intervalu, resp. pri súbežnom užívaní iných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval.

#### Neuroleptický malígny syndróm

Pri liečbe paliperidónom bol hlásený neuroleptický malígny syndróm (NMS), ktorý je charakterizovaný hypertermiou, svalovou rigiditou, vegetatívnou instabilitou, poruchami vedomia a zvýšením sérových hladín kreatínfosfokinázy. Ďalšie klinické prejavy zahŕňajú myoglobínúriu (rabdomyolýza) a akútne zlyhanie funkcie obličiek. Ak sa u pacienta objavia prejavy alebo príznaky NMS, je potrebné vysadiť všetky antipsychotiká, vrátane Parnida.

#### Tardívna dyskinéza/extrapymídové 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 príznaky tardívnej dyskinézy, je potrebné zvážiť vysadenie všetkých antipsychotík, vrátane Parnida.

Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov dostávajúcich súbežne psychostimulanciá (napr. metylfenidát) a paliperidón, 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 antipsychotikami, vrátane paliperidónu, boli hlásené prípady leukopénie, neutropénie a agranulocytózy. Po uvedení lieku na trh 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, pri prvých známkach 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 10<sup>9</sup>/l) sa má prerušiť liečba paliperidónom a sledovať počet leukocytov až do zotavenia.

#### Hyperglykémia a diabetes mellitus

Počas liečby paliperidónom bola hlásená hyperglykémia, diabetes mellitus a exacerbácia existujúceho diabetu. V niektorých prípadoch bolo hlásené predchádzajúce zvýšenie telesnej hmotnosti, čo môže byť predispozičný faktor. Veľmi zriedkavo bola hlásená súvislosť s ketoacidózou a zriedkavo s diabetickou kómou. Odporúča sa vhodné klinické sledovanie v súlade s používanými smernicami pre antipsychotiká. U pacientov liečených niektorým atypickým antipsychotikom, vrátane paliperidónu, treba sledovať príznaky hyperglykémie (ako polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a u 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.

#### Hyperprolaktinémia

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 príslušnou anamnézou sa odporúča opatrnosť. Paliperidón sa má používať opatrne u pacientov s podozrením na prolaktín dependentné nádory.

#### Ortostatická hypotenzia

Vzhľadom na inhibičnú aktivitu na alfa-receptoroch môže paliperidón u niektorých pacientov vyvolať ortostatickú hypotenziu.

Zo spoločných údajov získaných v troch placebom kontrolovaných 6-týždňových štúdiách s fixnou dávkou paliperidónu (3, 6, 9 a 12 mg) vyplýva, že ortostatická hypotenzia sa vyskytovala u 2,5 % pacientov liečených paliperidónom v porovnaní s 0,8 % pacientov užívajúcich placebo. Paliperidón sa musí opatrne používať u pacientov so známymi kardiovaskulárnymi ochoreniami (napr. srdcové zlyhanie, infarkt myokardu alebo ischémia, poruchy prenosu srdcového vzruchu), cerebrovaskulárnymi ochoreniami alebo stavmi, ktoré predisponujú pacienta k hypotenzii (napr. dehydratácia a hypovolémia).

#### Záchvaty

Paliperidón sa musí opatrne používať u pacientov s anamnézou záchvatov alebo iných stavov, kedy je znížený prah záchvatov.

#### Možnosť vzniku nepriechodnosti tráviaceho traktu

Keďže tableta Parnida nie je deformovateľná a výraznejšie nemení svoj tvar v tráviacom trakte, Parnido sa obyčajne nemá predpisovať pacientom s výrazným zúžením tráviaceho traktu (patologickým alebo iatrogénnym) alebo pacientom s dysfágiou alebo výraznými problémami pri prehĺtaní tabliet. U pacientov so známymi striktúrami v súvislosti s prehĺtaním nedeformovateľných foriem liekov s riadeným uvoľňovaním sa zriedkavo zaznamenali príznaky nepriechodnosti tráviaceho traktu. Vzhľadom na svoju liekovú formu s riadeným uvoľňovaním sa má Parnido používať len u pacientov, ktorí dokážu prehltnúť celú tabletu.

#### Stavy spojené so skrátenou pasážou potravy tráviacim traktom

Stavy spojené so skrátenou pasážou potravy tráviacim traktom, napr. ochorenia sprevádzané chronickou hnačkou, môžu viesť k nižšej absorpcii paliperidónu.

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sú zvýšené plazmatické hladiny paliperidónu, a preto je u niektorých pacientov potrebná úprava dávkovania (pozri časti 4.2 a 5.2). Nie sú dostupné žiadne údaje o pacientoch s klírensom kreatinínu pod 10 ml/min. Paliperidón sa nemá podávať pacientom s klírensom kreatinínu pod 10 ml/min.

#### Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda C). Pri používaní paliperidónu u týchto pacientov je potrebná zvýšená opatrnosť.

#### Starší pacienti s demenciou

Paliperidón nebol sledovaný u starších pacientov s demenciou. Skúsenosti s risperidónom sú použiteľné 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 placebom. U pacientov liečených risperidónom bola mortalita 4 % v porovnaní s 3,1 % u pacientov s placebom.

#### *Cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie*

V randomizovaných, placebom 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 vyššieho rizika nie je známa. Paliperidón sa musí opatrne používať u starších pacientov s demenciou a rizikovými faktormi pre mozgovú príhodu.

#### 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 vznikom 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 extrapyramídových príznakov.

#### Priapizmus

Zaznamenalo sa, že antipsychotiká (vrátane risperidónu) s  $\alpha$ -adrenergickými inhibičnými účinkami vyvolávajú priapizmus. Po uvedení na trh sa zaznamenal priapizmus tiež pri paliperidóne, ktorý je aktívnym metabolitom risperidónu. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali urgentnú lekársku pomoc v prípade, že priapizmus pretrváva viac ako 3 – 4 hodiny.

#### Regulácia telesnej teploty

Antipsychotikám sa pripisuje porucha schopnosti organizmu znížiť teplotu telesného jadra. Pri predpisovaní paliperidónu pacientom, ktorí sa dostávajú do situácií vedúcich k zvýšeniu teploty telesného jadra, napr. nadmerné cvičenie, pobyt vo veľkých horúčavách, súbežné užívanie liekov s anticholinergným účinkom alebo dehydratácia, sa odporúča zvýšená opatrnosť.

#### Venózna tromboembólia

Pri užívaní antipsychotík boli hlásené prípady venózne tromboembólie (VTE). Keďže sa u pacientov užívajúcich antipsychotiká často objavujú získané rizikové faktory pre vznik VTE, pred liečbou s 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. Ak sa tento účinok vyskytne u ľudí, môže maskovať príznaky predávkovania niektorými liekmi alebo niektoré stavy, napr. obštrukciu tráviaceho traktu, Reyov syndróm alebo nádor mozgu.

#### Pediatrická populácia

V tejto populácii sa má pozorne sledovať sedatívny účinok paliperidónu. Zmena času podávania paliperidónu môže zlepšiť sedatívne pôsobenie na pacienta.

Vzhľadom na možný účinok predĺženej hyperprolaktinémie na rast a sexuálne dozrievanie u dospievajúcich sa má zvážiť pravidelné klinické zhodnotenie endokrinologického stavu, vrátane merania výšky, hmotnosti, sexuálneho dozrievania, sledovania menštruačného cyklu a iných potenciálnych účinkov súvisiacich s prolaktínom.

Počas liečby paliperidónom sa majú tiež pravidelne vyšetrovať extrapyramídové príznaky a iné poruchy pohybu.

Osobitné odporúčania na dávkovanie v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

#### 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 a po operácii. Pred operáciou treba očnému chirurga informovať o užívaní liekov s alfa 1a-adrenergným antagonistickým účinkom v súčasnosti alebo v minulosti. Potenciálny prínos ukončenia liečby inhibujúcej alfa 1a receptory pred operáciou katarakty sa nestanovil a musí sa zvážiť riziko ukončenia antipsychotickej liečby.

#### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, 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).

#### Možný účinok paliperidónu na iné lieky

Nepredpokladá sa, že by paliperidón mal klinicky významné farmakokinetické interakcie s liekmi metabolizovanými izoenzýmami cytochrómu P450. Štúdie *in vitro* poukazujú na to, že paliperidón nie je induktorom aktivity CYP1A2.

Vzhľadom na primárne účinky paliperidónu na CNS (pozri časť 4.8) sa musí opatrne používať 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 alebo 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 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 kŕčov (t. j. fenotiazíny alebo butyrofenóny, klozapín, tricykliká alebo SSRI, tramadol, meflochín, atď.).

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

Súbežné podávanie paliperidónu 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. Súbežné podávanie paliperidónu a tabliet divalproexu sodného s predĺženým uvoľňovaním zvýšili expozíciu paliperidónu (pozri nižšie).

#### Možný účinok iných liekov na paliperidón

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 paliperidónu s paroxetínom, ktorý je silným inhibítorom izoenzýmu CYP2D6, sa nepozorovali žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku paliperidónu. V štúdiách *in vitro* sa preukázalo, že paliperidón je substrátom P-glykoproteínu (P-gp).

Súbežné podávanie paliperidónu jedenkrát denne s 200 mg karbamazepínu 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 užívania 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 a ak je to potrebné, zvýšiť ju. Naopak, pri ukončení liečby karbamazepínom sa má dávka paliperidónu prehodnotiť a ak je to potrebné, znížiť. Trvá 2 – 3 týždne, kým sa dosiahne úplná indukcia a po vysadení induktora sa účinok za rovnaký čas vytratí. Ostatné lieky alebo rastlinné liečivá, ktoré sú induktormi, napr. rifampicín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), môžu mať na paliperidón podobný vplyv.

Lieky, ktoré ovplyvňujú čas prechodu gastrointestinálnym traktom, môžu ovplyvniť absorpciu paliperidónu, napr. metoklopramid. Súbežné podávanie jednej dávky paliperidónu 12 mg a tabliet divalproexu sodného s predĺženým uvoľňovaním (dve 500 mg tablety jedenkrát denne) malo za následok cca 50 % zvýšenie  $C_{max}$  a AUC paliperidónu. Po klinickom zhodnotení sa má pri súbežnom podávaní paliperidónu a valproátu zvážiť zníženie dávky paliperidónu.

#### Súbežné užívanie paliperidónu s risperidónom

Súbežné užívanie paliperidónu s perorálne užívaným risperidónom sa neodporúča, pretože paliperidón je aktívnym metabolitom risperidónu a táto kombinácia viešť k aditívnemu účinku paliperidónu.

#### Súbežné užívanie paliperidónu so psychostimulanciami

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

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití paliperidónu počas gravidity. V štúdiách na zvieratách nemal paliperidón žiadne teratogénne účinky, avšak pozorovali sa niektoré formy reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). U novorodencov po pôrode, ktorí boli vystavení počas tretieho trimestra gravidity antipsychotikám (vrátane paliperidónu), existuje riziko vzniku nežiaducich reakcií zahŕňajúcich extrapyramidové príznaky a/alebo príznaky z vysadenia lieku, ktoré sa môžu líšiť v závažnosti a v trvaní. Boli hlásené agitácia, hypertónia, hypotónia, tremor, somnolencia, respiračná tieseň alebo ťažkosti pri kŕmení. Preto majú byť novorodenci starostlivo sledovaní. Paliperidón sa nesmie užívať počas gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutné. Ak je potrebné vysadiť tento liek počas gravidity, má to byť postupne.

#### 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 sa nemá používať počas laktácie.

#### Fertilita

V preklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne relevantné účinky.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Paliperidón môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje kvôli potenciálnemu vplyvu na nervový systém a zrak (pozri časť 4.8). Preto je potrebné pacientov poučiť, aby nevedli ani neobsluhovali stroje, kým nebude známe ako reagujú na liečbu paliperidónom.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Dospelí

#### *Súhrn bezpečnostného profilu*

Nežiaduce reakcie na liek najčastejšie uvádzané v klinických štúdiách s dospelými boli bolesť hlavy, insomnia, útlm/somnolencia, parkinsonizmus, akatázia, tachykardia, tremor, dystónia, infekcia horných dýchacích ciest, úzkosť, závrat, zvýšenie telesnej hmotnosti, nauzea, agitovanosť, zápcha, vracanie, únava, depresia, dyspepsia, diarea, sucho v ústach, bolesť zubov, muskuloskeletálna bolesť, hypertenzia, asténia, bolesť chrbta, predĺžený QT interval na elektrokardiograme a kašeľ.

Medzi nežiaduce reakcie na liek, ktoré boli pravdepodobne závislé na dávke, patrila bolesť hlavy, útlm/somnolencia, parkinsonizmus, akatázia, tachykardia, dystónia, závrat, tremor, infekcia horných dýchacích ciest, dyspepsia a muskuloskeletálna bolesť.

V štúdiách schizoafektívnej poruchy sa z celkovej skupiny užívajúcich paliperidón objavili nežiaduce účinky vo väčšej miere u pacientov, ktorí dostávali súbežne liečbu antidepresívom alebo stabilizátorom nálady, v porovnaní s tými pacientmi, ktorí boli liečení paliperidónom v monoterapii.

#### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V klinických štúdiách a v po uvedení paliperidónu na trh sa vyskytli nasledujúce nežiaduce reakcie na liek usporiadané podľa kategórie frekvencie odhadnutej z klinických štúdií u dospelých. 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 (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie				
	Frekvencia				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<b>Infekcie a nákazy</b>		bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, sínusitída, infekcia močových ciest, chrípka	pneumónia, infekcia dýchacej sústavy, cystitída, infekcia ucha, tonzilitída	infekcia oka, onychomykóza, celulitída, akarodermatitída	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>			pokles počtu bielych krviniek, trombocytopénia, anémia, znížený hematokrit	agranulocytóza, neutropénia, zvýšený počet eozinofilov	
<b>Poruchy imunitného systému</b>				anafylaktická reakcia, hypersenzitivita	
<b>Poruchy endokrinného systému</b>			hyperprolaktinémia <sup>a</sup>	neprimerané vylučovanie antidiuretického hormónu, prítomnosť glukózy v moči	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšená chuť do jedla, zníženie telesnej hmotnosti,	diabetes mellitus <sup>d</sup> , hyperglykémia, zväčšenie obvodu pása, anorexia,	intoxikácia vodou, diabetická ketoacidóza, hypoglykémia, polydipsia, zvýšená hladina	hyperinzulinémia



		znížená chuť do jedla	zvýšená hladina triglyceridov v krvi	cholesterolu v krvi	
<b>Psychické poruchy</b>	insomnia <sup>e</sup>	mánia, agitácia, depresia, úzkosť	poruchy spánku, stav zmätenosti, pokles libida, anorgazmia, nervozita, nočné mory	katatónia, somnambulizmus, citová otupenosť <sup>c</sup>	
<b>Neurologické poruchy</b>	parkinsonizmus <sup>b</sup> , akatízia <sup>b</sup> , útlm/somnolencia, bolesť hlavy	dystónia <sup>b</sup> , závrat, dyskinéza <sup>b</sup> , tremor <sup>b</sup>	tardívna dyskinéza, záchvat <sup>e</sup> , synkopa, psychomotorická hyperaktivita, posturálne záchvaty, porucha pozornosti, dyzartria, dysgeúzia, hypoestézia, parestézia	neuroleptický malígny syndróm, cerebrálna ischemia, nereagovanie na stimuly <sup>c</sup> , strata vedomia, znížená hladina vedomia <sup>c</sup> , diabetická kóma <sup>c</sup> , porucha rovnováhy, abnormálna koordinácia, titubácia <sup>c</sup>	
<b>Poruchy oka</b>		rozmazané videnie	fotofóbia, konjunktivitída, suché oko	glaukóm, porucha hybnosti oka <sup>c</sup> , prevracanie očí, zvýšené slzenie, okulárna hyperémia	
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			závrat, tinitus, bolesť ucha		
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		atrioventrikulárna blokáda, porucha vedenia, predĺžený QT interval na elektrokardiogram, bradykardia, tachykardia	sínusová arytmia, abnormálny elektrokardiogram, palpitácie	atriálna fibrilácia, syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie <sup>c</sup>	
<b>Poruchy ciev</b>		ortostatická hypotenzia, hypertenzia	hypotenzia	pľúcna embólia, venózna trombóza, ischemia, začervenanie	
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		faryngolaryngeálna bolesť, kašeľ, upchanie nosa	dyspnoe, sipot, epistaxa	syndróm spánkového apnoe, hyperventilácia, aspiračná pneumónia, kongescia dýchacieho traktu, dysfónia	pľúcna kongescia
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		bolesť brucha, abdominálny diskomfort, vracanie, nauzea, zápcha,	opuch jazyka, gastroenteritída, dysfágia, flatulencia	pankreatitída <sup>c</sup> , obštrukcia tenkého čreva, ileus, inkontinencia stolice, fekalóm <sup>c</sup> ,	

		diarea, dyspepsia, sucho v ústach, bolesť zubov		cheilitída	
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>		zvýšená hladina transamináz	zvýšená hladina gamma- glutamyltransferá zy, zvýšená hladina hepatálnych enzýmov	žltacka	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		pruritus, vyrážka	urtikária, alopécia, ekzém, akné	angioedém, lieková vyrážka <sup>c</sup> , hyperkeratóza, suchá koža, erytém, sfarbenie kože, seboroická dermatitída, lupiny	
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		muskuloskele- tárna bolesť, bolesť chrbta, artralgia	zvýšená hladina kreatínfosfokiná- zy v krvi, svalové kŕče, stuhnutosť kĺbov, opuch kĺbov, svalová slabosť, bolesť krku	rabdomyolýza <sup>c</sup> , neprirodzený postoj <sup>c</sup>	
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>			inkontinencia, polakizúria, zadržiavanie moču, dyzúria		
<b>Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období</b>				novorodenecký syndróm z vysadenia lieku (pozri časť 4.6) <sup>c</sup>	
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsíkov</b>		amenorea	erektlná dysfunkcia, porucha ejakulácie, porucha menštruácie <sup>c</sup> , galaktorea, sexuálna dysfunkcia, bolesť prsníkov, ťažkosti s prsímkmi	priapizmus <sup>c</sup> , oddialenie menštruácie <sup>c</sup> , gynekomastia, naliatie prsníkov, zväčšenie prsíkov <sup>c</sup> , výtok z prsíkov, vaginálny výtok	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		pyrexia, asténia, únava	edém tváre, edém <sup>c</sup> , triaška, zvýšená telesná teplota, neprirodzená chôdza, smäd, bolesť na hrudi, ťažkosti na hrudi,	hypotermia <sup>c</sup> , znížená telesná teplota <sup>c</sup> , syndróm z vysadenia <sup>c</sup> , indurácia <sup>c</sup>	

			nevoľnosť		
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>			pád		

<sup>a</sup> Pozri nižšie „Hyperprolaktinémia“.

<sup>b</sup> Pozri nižšie „Extrapyramídálne symptómy“.

<sup>c</sup> Nebolo pozorované v klinických štúdiách s paliperidónom, ale po uvedení paliperidónu na trh

<sup>d</sup> V placebo kontrolovaných pilotných štúdiách bol hlásený diabetes mellitus u 0,05 % pacientov liečených paliperidónom v porovnaní s 0 % v skupine s placebom. Celková incidencia zo všetkých klinických štúdií bola 0,14 % zo všetkých pacientov liečených paliperidónom.

<sup>e</sup> **Insomnia zahŕňa:** počiatočnú insomniu, insomniu strednej fázy spánku; **Záchvaty zahŕňajú:** záchvaty typu grand mal; **Edém zahŕňa:** generalizovaný edém, periférny edém, jamkovitý edém. **Porucha menštruácie zahŕňa:** 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. Okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií boli pri použití risperidónu zaznamenané nasledujúce nežiaduce reakcie a ich výskyt možno očakávať pri liečbe paliperidónom.

**Psychické poruchy:** porucha príjmu potravy súvisiaca so spánkom

**Poruchy nervového systému:** cerebrovaskulárna porucha

**Poruchy oka:** syndróm vlajúcej dúhovky (peroperačný)

**Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:** šelest

**Poruchy kože a podkožného tkaniva:** Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Extrapyramídové symptómy (EPS)*

V klinických štúdiách týkajúcich sa schizofrénie sa nepozorovali žiadne rozdiely medzi placebom a 3 mg a 6 mg dávkami paliperidónu. EPS v závislosti od dávky sa pozorovali pri oboch vyšších dávkach paliperidónu (9 mg a 12 mg). V klinických štúdiách týkajúcich sa schizoafektívnej poruchy bola pozorovaná incidencia EPS vo väčšej miere ako pri placebe, vo všetkých dávkovacích skupinách bez zrejmej spojitosti s dávkou.

Sumárna analýza EPS zahŕňala nasledujúce symptómy: 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 a abnormálny glabulárny reflex, parkinsonický kľudový tremor), akatázia (vrátane akatázie, nepokoja, hyperkinézy a syndrómu nepokojných nôh), dyskinéza (dyskinéza, svalové záškľby, choreoatetóza, atetóza a myoklonus), dystónia (vrátane dystónie, hypertónie, tortikolis, samovoľných svalových kontrakcií, skrátenia svalov, blefarospazmu, okulogyracie, paralýzy jazyka, kľča tváre, laryngospazmu, myotónie, opistotonu, orofaryngeálneho kľča, pleurotonu, kľča jazyka a trizmu) a tremor. Treba poznamenať, že je zahrnuté širšie spektrum príznakov, ktoré nemusia mať nevyhnutne extrapyramídový pôvod.

##### *Zvýšenie telesnej hmotnosti*

V klinických štúdiách týkajúcich sa schizofrénie porovnávajúcich podiely pacientov s prírastkom telesnej hmotnosti  $\geq 7\%$  sa zistil podobný výskyt zvýšenia telesnej hmotnosti u pacientov užívajúcich paliperidón v dávke 3 mg a 6 mg ako u pacientov užívajúcich placebo, resp. vyšší výskyt u pacientov užívajúcich paliperidón v dávke 9 mg a 12 mg v porovnaní s placebom.

V klinických štúdiách týkajúcich sa schizoafektívnej poruchy sa vyskytlo zvýšenie telesnej hmotnosti o viac ako 7 % u vyššieho percenta pacientov liečených pomocou paliperidónu (5 %) v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (1 %). V štúdiu, ktorá skúmala dve dávkovacie skupiny (pozri časť 5.1) bolo zvýšenie telesnej hmotnosti o viac ako 7 % u 3 % v skupine s nižšou dávkou (3 - 6 mg), u 7 % v skupine s vyššou dávkou (9 - 12 mg) a u 1 % v skupine s placebom.

### *Hyperprolaktinémia*

V klinických štúdiách týkajúcich sa schizofrénie sa u 67 % pacientov liečených paliperidónom pozorovalo zvýšenie sérovej hladiny prolaktínu. Nežiaduce reakcie, ktoré môžu svedčiť o zvýšených hladinách prolaktínu (napr. amenorea, galaktorea, poruchy menštruácie, gynekomastia), sa celkovo zaznamenali u 2 % pacientov. Najvyššie priemerné zvýšenie sérovej hladiny prolaktínu sa obvyčajne pozorovalo na 15. deň liečby, ale vyššie hladiny ako na začiatku pretrvávali aj na konci štúdie.

### Účinky tejto triedy liekov

Pri použití antipsychotík sa môže vyskytnúť predĺženie QT intervalu, ventrikulárne arytmie (ventrikulárna fibrilácia, ventrikulárna tachykardia), náhle nevysvetliteľné úmrtie, zástava srdca a *torsade de pointes*. Pri užívaní antipsychotík boli s neznámou frekvenciou hlásené prípady venózneho tromboembolizmu, vrátane prípadov pľúcnej embólie a prípadov hlbokoj žilovej trombózy.

Paliperidón je aktívny metabolit risperidónu. Bezpečnostný profil risperidónu môže byť relevantný.

### Staršie osoby

V štúdiu zahŕňajúcej starších pacientov so schizofróniou sa pozoroval podobný bezpečnostný profil paliperidónu ako u mladších pacientov. Paliperidón sa neskúšal u starších pacientov s demenciou. V klinických štúdiách s niektorými atypickými antipsychotikami sa zaznamenalo zvýšené riziko úmrtia a cerebrovaskulárnych príhod (pozri časť 4.4).

### Pediatrická populácia

#### *Súhrn bezpečnostného profilu*

V jednej krátkodobej štúdiu a dvoch dlhodobých štúdiách s paliperidónom, tabletami s predĺženým uvoľňovaním, ktoré sa uskutočnili u dospievajúcich so schizofróniou vo veku 12 rokov a starších, bol celkový bezpečnostný profil podobný ako u dospelých. V zlúčenej populácii dospievajúcich so schizofróniou (vo veku 12 rokov a starší, N = 545) liečených paliperidónom, boli frekvencia a typ nežiaducich účinkov podobné ako u dospelých s výnimkou nasledujúcich nežiaducich reakcií na liek, ktoré boli častejšie hlásené u dospievajúcich dostávajúcich paliperidón ako u dospelých užívajúcich paliperidón (a častejšie ako placebo): sedácia/somnolencia, parkinsonizmus, zvýšenie hmotnosti, infekcia horných dýchacích ciest, akatázia a tremor boli u dospievajúcich hlásené veľmi často ( $\geq 1/10$ ); bolesť brucha, galaktorea, gynekomastia, akné, dyzartria, gastroenteritída, epistaxa, infekcia ucha, zvýšenie hladiny triglyceridov v krvi a vertigo boli u dospievajúcich hlásené často ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

#### *Extrapyramídové symptómy (EPS)*

V krátkodobej placebom kontrolovanej štúdiu so stanovenou dávkou u dospievajúcich, bola incidencia EPS vyššia ako u placebo pri všetkých dávkach paliperidónu, so zvýšením frekvencie EPS pri vyšších dávkach. Napriec všetkými štúdiami s dospievajúcimi boli EPS častejšie u dospievajúcich ako u dospelých pre každú dávku paliperidónu.

#### *Zvýšenie telesnej hmotnosti*

V krátkodobej placebom kontrolovanej štúdiu so stanovenou dávkou u dospievajúcich mal vyšší podiel pacientov liečených paliperidónom (6 - 19 % v závislosti na dávke) nárast telesnej hmotnosti o  $\geq 7$  % v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (2 %). Spojitosť s dávkou nebola zrejmalá. V dlhodobej 2-ročnej štúdiu pacienti s expozíciou paliperidónu, počas oboch dvojito zaslepenej a otvorenej štúdie, hlásili mierny prírastok hmotnosti (4,9 kg).

U dospievajúcich sa má prírastok hmotnosti posudzovať v porovnaní s očakávaným normálnym rastom.

#### *Prolaktín*

V 2-ročnej, otvorenej liečebnej štúdiu s paliperidónom u dospievajúcich so schizofróniou, sa zvýšené hladiny prolaktínu v sére vyskytli u 48 % žien a 60 % mužov. Nežiaduce reakcie, ktoré môžu naznačovať nárast hladín prolaktínu (napr. amenorea, galaktorea, poruchy menštruácie, gynekomastia) boli hlásené celkovo u 9,3 % osôb.

### 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**

Vo všeobecnosti sa predávkovanie pravdepodobne prejaví prejavmi a príznakmi, ktoré sú vystupňovanými známymi farmakologickými účinkami 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. Pri akútnom predávkovaní je potrebné zvážiť možnosť predávkovania pri užívaní viacerých liekov.

Pri hodnotení nutnosti liečby a rekonvalescencie je potrebné zvážiť charakter liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním. Nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum pre paliperidón. Je potrebné použiť všeobecné podporné opatrenia. Majú sa zabezpečiť a udržať voľné dýchacie cesty a dostatočná oxygenácia a ventilácia. Okamžite je potrebné začať sledovanie kardiovaskulárnych parametrov, vrátane kontinuálneho monitorovania EKG, vzhľadom na možné poruchy srdcového rytmu. Hypotenziu a zlyhanie cirkulácie je potrebné liečiť vhodnými postupmi, vrátane intravenózneho podania tekutín alebo aplikácie sympatomimetík. Je potrebné zvážiť podanie aktívneho uhlia spolu s laxatívom. V prípade vážnych extrapyramídových príznakov sa majú podať parasympatolytiká. Pacienta je potrebné pozorne sledovať až do jeho zotavenia.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptiká, ostatné antipsychotiká, ATC kód: N05AX13.

Parnido 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-HT<sub>2</sub> receptory a na dopamínergné D<sub>2</sub>-receptory. Paliperidón inhibuje aj alfa<sub>1</sub>-adrenergné receptory a v menšom rozsahu inhibuje aj histamínergné H<sub>1</sub>-receptory a alfa<sub>2</sub>-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 D<sub>2</sub>-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

##### *Schizofrénia*

Účinnosť paliperidónu sa preukázala pri liečbe schizofrénie v troch multicentrických, placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených, 6-týždňových štúdiách zahŕňajúcich pacientov, ktorí spĺňali kritériá DSM-IV pre schizofréniu. Dávkovanie paliperidónu bolo rôzne vo všetkých štúdiách a pohybovalo sa v rozmedzí 3 - 15 mg jedenkrát denne. Primárny sledovaný parameter účinnosti bol definovaný ako zníženie celkového skóre škály pozitívneho a negatívneho syndrómu (PANSS), ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke. PANSS je validovaná viacpoložková škála skladajúca sa z piatich faktorov na hodnotenie pozitívnych symptómov, negatívnych symptómov, dezorganizovaného myslenia, nekontrolovanej hostility/vzrušenia a úzkosti/depresie. Všetky sledované dávky paliperidónu sa líšili od placeba na 4. deň (p < 0,05). Medzi sekundárne sledované parametre účinnosti

patrila stupnica osobnej a sociálnej výkonnosti (PSP) a stupnica klinického celkového dojmu-závažnosti (CGI-S). Vo všetkých troch štúdiách mal paliperidón lepší účinok na PSP a CGI-S ako placebo. Účinnosť sa tiež hodnotila výpočtom reakcie na liečbu (definovaná ako pokles celkovej hodnoty PANSS o  $\geq 30\%$ ) ako sekundárneho parametra.

Štúdie týkajúce sa schizofrénie: Stupnica pozitívneho a negatívneho syndrómu pre schizofréniu (PANSS) Celková hodnota - zmena na konci (LOCF) oproti východiskovej hodnote pre štúdie R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 a R076477-SCH-305: analýza celej skupiny s plánovanou liečbou					
	placebo	paliperidón 3 mg	paliperidón 6 mg	paliperidón 9 mg	paliperidón 12 mg
<b>R076477-SCH-303</b>	(N = 126)		(N = 123)	(N = 122)	(N = 129)
priemerná východisková hodnota (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
priemerná zmena (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
p-hodnota (vs. placebo)			< 0,001	< 0,001	< 0,001
rozdiel priemerov LS (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
<b>R076477-SCH-304</b>	(N = 105)		(N = 111)		(N = 111)
priemerná východisková hodnota (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
priemerná zmena (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
p-hodnota (vs. placebo)			0,006		< 0,001
rozdiel priemerov LS (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
<b>R076477-SCH-305</b>	(N = 120)	(N = 123)		(N = 123)	
priemerná východisková hodnota (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
priemerná zmena (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
p-hodnota (vs. placebo)		< 0,001		< 0,001	
rozdiel priemerov LS (SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Poznámka: Negatívna zmena hodnoty odráža zlepšenie stavu. Vo všetkých 3 štúdiách sa použila aktívna kontrola (olanzapín v 10 mg), LOCF = last observation carried forward (metóda prevedenia výsledkov z posledného pozorovania pacienta).

Použila sa PANSS verzia 1 - 7. V štúdiu R076477-SCH-305 sa sledovala aj 15 mg dávka, avšak výsledky nie sú uverejnené, pretože použitá dávka presahuje najvyššiu odporúčanú dennú dávku 12 mg.

Štúdie týkajúce sa schizofrénie: pomer respondérov v koncovom bode (LOCF) Štúdie R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 a R076477-SCH-305: analýza celej skupiny so zámerom liečby („intent-to-treat“ populácia)					
	placebo	paliperidón 3 mg	paliperidón 6 mg	paliperidón 9 mg	paliperidón 12 mg
<b>R076477-SCH-303</b>					
N	126		123	122	129
respondéri, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
non-respondéri, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
p-hodnota (vs. placebo)	--		< 0,001	0,001	< 0,001
<b>R076477-SCH-304</b>					
N	105		110		111
respondéri, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
non-respondéri, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)		54 (48,6)
p-hodnota (vs. placebo)	--		0,025		0,012
<b>R076477-SCH-305</b>					
N	120	123		123	
respondéri, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)	
non-respondéri, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)	
p-hodnota (vs. placebo)	--	0,001		< 0,001	

V dlhodobej štúdiu skúmajúcej zachovanie účinnosti bol paliperidón významne účinnejší ako placebo z hľadiska udržania kontroly symptómov a oddialenia relapsu schizofrénie. Po 6-týždňovej liečbe akútnej epizódy a stabilizácii stavu po ďalšej 8-týždňovej liečbe pomocou paliperidónu (dávkovanie

3 mg - 15 mg jedenkrát denne) boli pacienti randomizovaní do dvojito zaslepeného pokračovania liečby paliperidónom alebo do podávania placebo až do relapsu príznakov schizofrénie. Štúdia bola ukončená skôr z dôvodu významne dlhšieho času do vzniku recidívy u pacientov liečených paliperidónom v porovnaní s placebom ( $p = 0,0053$ ).

#### *Schizoafektívna porucha*

Účinnosť paliperidónu sa preukázala pri akútnej liečbe psychotických alebo manických symptómov schizoafektívnej poruchy v dvoch placebom kontrolovaných, 6-týždňových štúdiách u mladších dospelých pacientov. Zúčastnení pacienti: 1. spĺňali kritériá DSM-IV pre schizoafektívnu poruchu, ako to bolo potvrdené štruktúrovaným klinickým rozhovorom pre poruchy DSM-IV, 2. mali celkové PANSS skóre minimálne 60 a 3. mali významné afektívne symptómy potvrdené skóre aspoň 16 v Youngovej škále pre hodnotenie mánie (YMRS) a/alebo Hamiltonovej škále pre hodnotenie depresie (HAM-D 21). Populácia zahŕňala pacientov s bipolárnym aj depresívnym typom schizoafektívnej poruchy. V jednej z týchto štúdií sa účinnosť vyhodnocovala u 211 pacientov, ktorí dostávali flexibilné dávky paliperidónu (3 mg - 12 mg jedenkrát denne). V druhej štúdii sa účinnosť vyhodnocovala u 203 pacientov, ktorým bola priradená jedna z dvoch dávkovacích úrovní paliperidónu: 6 mg s možnosťou zníženia na 3 mg ( $n = 105$ ) alebo 12 mg s možnosťou zníženia na 9 mg ( $n = 98$ ) jedenkrát denne. Obe štúdie zahŕňali pacientov, ktorí dostávali paliperidón buď ako monoterapiu alebo v kombinácii so stabilizátormi nálady a/alebo antidepresívami. Dávkovanie sa uskutočňovalo ráno bez ohľadu na jedlo. Účinnosť sa vyhodnocovala pomocou PANSS.

Skupina, ktorá užívala paliperidón v štúdii s flexibilným dávkovaním (dávky od 3 mg do 12 mg/deň, priemerná modálna dávka 8,6 mg/deň) ako aj skupina s vyšším dávkovaním paliperidónu v štúdii s 2 úrovňami dávkovania (12 mg/deň s možnosťou zníženia na 9 mg/deň) preukázali superioritu nad placebom v PANSS po 6 týždňoch. V skupine s nižším dávkovaním štúdie s 2 úrovňami dávkovania (6mg/deň s možnosťou zníženia na 3 mg/deň) sa paliperidón signifikantne nelíšil od placebo podľa meraní v PANSS. V oboch štúdiách bola podávaná dávka 3 mg iba malému počtu pacientov, preto nebolo možné stanoviť účinnosť tejto dávky. Štatisticky výraznejšie zlepšenie manických symptómov bolo podľa meraní YMRS (sekundárna škála účinnosti) zistené u pacientov zo štúdie s flexibilným dávkovaním a u pacientov v skupine s vyšším dávkovaním paliperidónu v druhej štúdii.

Ak sa zosumarizujú výsledky z oboch štúdií (zlúčené údaje zo štúdií), paliperidón v závere zlepšil psychotické a manické symptómy schizoafektívnej poruchy v porovnaní s placebom, pokiaľ bol podávaný buď vo forme monoterapie, alebo v kombinácii so stabilizátormi nálady a/alebo antidepresívami. Celková veľkosť účinku, pokiaľ ide o PANSS a YMRS pozorovaného pri monoterapii, však bola väčšia než pri súbežnej terapii s antidepresívami a/alebo stabilizátormi nálady. Okrem toho, pokiaľ ide o psychotické symptómy, v zlúčenej populácii nebol paliperidón účinný u pacientov súbežne liečených stabilizátormi nálady a antidepresívami, táto populácia však bola malá (30 respondérov v skupine s paliperidónom a 20 respondérov v skupine s placebom). Navyše, v štúdii SCA-3001 s populáciou so zámerom liečby (ITT populácia) bol účinok na psychotické symptómy meraný pomocou PANSS zreteľne menej zjavný a nedosiahol štatistickú významnosť u pacientov so súbežnou terapiou stabilizátormi nálady a/alebo antidepresívami. Účinok paliperidónu na depresívne symptómy nebol preukázaný v týchto štúdiách, ale bol preukázaný v dlhodobej štúdii s injekčnými liekovými formami paliperidónu s dlhodobým účinkom (opísané nižšie v tejto časti).

Vyšetrenie populačných podskupín neodhalilo žiaden dôkaz odlišnej odpovede na liečbu na základe pohlavia, veku ani geografickej oblasti. Na preskúmanie odlišnosti účinku na základe rasy neexistovalo dostatočné množstvo údajov. Účinnosť sa tiež hodnotila výpočtom odpovede na liečbu (definovaná ako pokles celkového PANSS skóre o 30 % alebo viac a CGI-C skóre o 2 alebo menej) ako sekundárneho parametra.

Štúdie týkajúce sa schizoafektívnej poruchy: primárny parameter účinnosti, zmena celkovej hodnoty PANSS oproti východiskovej hodnote v štúdiách R076477-SCA-3001 a R076477-SCA-3002: analýza populácie so zámerom liečby („intent- to- treat“ populácia)

	placebo	paliperidón nižšia dávka (3 - 6 mg)	paliperidón vyššia dávka (9 - 12 mg)	paliperidón flexibilná dávka (3 - 12 mg)

<b>R076477-SCA-3001</b>	(N = 107)	(N = 105)	(N = 98)	
priemerná východisková hodnota (SD)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
priemerná zmena (SD)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
p-hodnota (vs. placebo)		0,187	0,003	
rozdiel priemerov LS (SE)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
<b>R076477-SCA-3002</b>	(N = 93)			(N = 211)
priemerná východisková hodnota (SD)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
priemerná zmena (SD)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
p-hodnota (vs. placebo)				< 0,001
rozdiel priemerov LS (SE)				-13,5 (2,63)

Poznámka: negatívna zmena vo výsledku označuje zlepšenie. LOCF = last observation carried forward (metóda prevedenia výsledkov z posledného pozorovania pacienta).

Štúdie týkajúce sa schizoafektívnej poruchy: sekundárny parameter účinnosti, podiel respondérov v koncovom bode (LOCF): štúdie R076477-SCA-3001 a R076477-SCA-3002: analýza populácie so zámerom liečby („intent-to-treat“ populácia)				
	placebo	paliperidón nižšia dávka (3 - 6 mg)	paliperidón vyššia dávka (9 - 12 mg)	paliperidón flexibilná dávka (3 - 12 mg)
<b>R076477-SCA-3001</b>				
N	107	104	98	
respondéri, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
non-respondéri, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
p-hodnota (vs. placebo)	--	0,008	0,001	
<b>R076477-SCA-3002</b>				
N	93			210
respondéri, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
non-respondéri, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
p-hodnota (vs. placebo)	--			0,046

Odpooveď definovaná ako pokles celkového PANSS skóre o  $\geq 30$  % a CGI-C skóre o  $\leq 2$ .

V dlhodobej štúdiu navrhutej na posúdenie zachovania účinnosti bola injekčná lieková forma paliperidónu s dlhodobým účinkom významne účinnejšia ako placebo z hľadiska udržania kontroly príznakov a oddialenia relapsu psychotických, manických a depresívnych príznakov schizoafektívnej poruchy. Po úspešnej liečbe akútnej psychotickej alebo afektívnej epizódy počas 13 týždňov a stabilizácii počas ďalších 12 týždňov injekčnou liekovou formou paliperidónu s dlhodobým účinkom (dávky v rozpätí 50 mg až 150 mg) boli pacienti randomizovaní počas 15-mesačného dvojito zaslepeného obdobia štúdie na prevenciu relapsu buď na pokračovanie s injekčnou liekovou formou paliperidónu s dlhodobým účinkom alebo na placebo, kým nezaznamenali relaps schizoafektívnych príznakov. Štúdia preukázala významne dlhší čas do relapsu u pacientov liečených injekčnou liekovou formou paliperidónu s dlhodobým účinkom v porovnaní s placebom ( $p < 0,001$ ).

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s paliperidónom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu schizoafektívnej poruchy. (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

#### **Účinnosť paliperidónu v liečbe schizofrénie u dospelých vo veku medzi 12 a 14 rokov nebola stanovená.**

Účinnosť paliperidónu u dospelých so schizofréniou (paliperidón N = 149, placebo N = 51) sa skúmala v randomizovanej, dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej 6-týždňovej štúdiu použitím liečenej skupiny so stanovenou dávkou závislou od hmotnosti v rozsahu 1, 5 mg/deň až 12 mg/deň. Pacienti boli vo veku 12 - 17 rokov a spĺňali kritériá DSM-IV pre schizofréniu. Účinnosť bola hodnotená pomocou PANSS. Táto štúdia preukázala účinnosť paliperidónu v skupine so strednou



dávkou u dospelých so schizofréniou. Sekundárna analýza podľa dávky preukázala účinnosť 3 mg, 6 mg, a 12 mg dávky podávanej jedenkrát denne.

Štúdia schizofrénie u dospelých: R076477-PSZ-3001: 6-týždňová so fixnou dávkou, placebo kontrolovaná, analýza populácie so zámerom liečby. Zmena koncového bodu (LOCF) oproti východiskovej hodnote				
	placebo N = 51	paliperidón nižšia dávka 1,5 mg N = 54	paliperidón stredná dávka 3 mg alebo 6 mg* N = 48	paliperidón vysoká dávka 6 mg alebo 12 mg** N = 47
<b>Zmena v skóre PANSS</b>				
priemerná východisková hodnota (SD)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
priemerná zmena (SD)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
p-hodnota (vs. placebo)		0,508	0,006	0,086
rozdiel priemerov LS (SE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
<b>Analýza respondérov</b>				
respondéri, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
non-respondéri, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
p-hodnota (vs. placebo)		0,479	0,001	0,043

Odpoveď je definovaná ako pokles oproti východiskovej hodnote celkového skóre PANSS  $\geq 20\%$ .

Poznámka: Negatívna zmena skóre označuje zlepšenie. LOCF = last observation carried forward (metóda prevedenia výsledkov z posledného pozorovania pacienta).

\* Skupina so stredne vysokou dávkou: 3 mg pre osoby < 51 kg, 6 mg pre osoby  $\geq 51$  kg

\*\* Skupina s vysokou dávkou: 6 mg pre osoby < 51 kg, 12 mg pre osoby  $\geq 51$  kg

Účinnosť paliperidónu s flexibilnou dávkou v rozsahu 3 mg/deň až 9 mg/deň u dospelých (12 rokov a starší) so schizofréniou (paliperidón N = 112, aripiprazol N = 114) bola tiež hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej aktívne kontrolovanej štúdií, ktorá zahŕňala 8-týždňovú dvojito zaslepenú akútnu fázu a 18-týždňovú, dvojito zaslepenú udržiavaciu fázu. Zmeny celkového skóre PANSS oproti východiskovej hodnote do 8. týždňa a 26. týždňa boli v skupinách s paliperidónom a s aripiprazolom numericky podobné. Navyše bol v dvoch liečených skupinách numericky podobný rozdiel podielu pacientov vykazujúcich  $\geq 20\%$  zlepšenie celkového skóre PANSS v 26. týždni.

Štúdia schizofrénie u dospelých: R076477-PSZ-3003: 26-týždňová, s flexibilnou dávkou, aktívne kontrolovaná analýza populácie so zámerom liečby. Zmena koncového bodu (LOCF) oproti východiskovej hodnote.		
	paliperidón 3 - 9 mg N=112	aripiprazol 5 - 15 mg N=114
<b>Zmena skóre PANSS</b>		
<b>8. týždeň, akútny koncový bod</b>		
priemerná východisková hodnota (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
priemerná zmena (SD)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
p-hodnota (vs. placebo)	0,935	
rozdiel priemerov LS (SE)	0,1 (1,83)	
<b>Zmena skóre PANSS</b>		
<b>koncový bod v 26. týždni</b>		
priemerná východisková hodnota (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
priemerná zmena (SD)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
p-hodnota (vs. placebo)	0,877	
rozdiel priemerov LS (SE)	-0,3 (2,20)	
<b>Analýza respondérov</b>		
<b>koncový bod v 26. týždni</b>		

respondéri, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
non-respondéri, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
p-hodnota (vs. placebo)	0,444	

Odpoveď je definovaná ako pokles oproti východiskovej hodnote celkového skóre PANSS  $\geq 20$  %.

Poznámka: Negatívna zmena skóre označuje zlepšenie. LOCF = last observation carried forward (metóda prevedenia výsledkov z posledného pozorovania pacienta).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V dostupnom rozmedzí klinických dávok je farmakokinetika paliperidónu po podaní paliperidónu závislá od veľkosti dávky.

### Absorpcia

Po jednorazovom podaní vykazuje paliperidón postupné zvyšovanie rýchlosti uvoľňovania účinnej látky, v dôsledku čoho plazmatické koncentrácie paliperidónu kontinuálne stúpajú až do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie ( $C_{max}$ ) približne 24 hodín po podaní. Pri dávkovaní paliperidónu jedenkrát denne sa rovnovážne koncentrácie paliperidónu dosiahnu u väčšiny pacientov v priebehu 4 - 5 dní.

Paliperidón je aktívny metabolit risperidónu. Vďaka charakteristickému uvoľňovaniu paliperidónu dochádza len k minimálnemu kolísaniu hodnôt medzi maximálnou a minimálnou hodnotou v porovnaní s liekovými formami s okamžitým uvoľňovaním risperidónu (ukazovateľ kolísania 38 % v porovnaní so 125 %).

Absolútna hodnota biologickej dostupnosti paliperidónu po perorálnom podaní je 28 % (90 % IS je 23 % - 33 %).

Podanie paliperidónu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii so štandardnou stravou bohatou na tuky a kalórie zvyšuje hodnoty  $C_{max}$  a AUC paliperidónu až o 50 - 60 % v porovnaní s jeho podaním nalačno.

### Distribúcia

Paliperidón sa rýchlo šíri do celého organizmu. Jeho zjavný distribučný objem je 487 l. Väzba paliperidónu na plazmatické bielkoviny je 74 %. Paliperidón sa viaže najmä na  $\alpha$ 1-kyslý glykoproteín a albumín.

### Biotransformácia a eliminácia

Jeden týždeň po podaní jednorazovej perorálnej dávky 1 mg paliperidónu (forma s okamžitým uvoľňovaním účinnej látky) označeného rádioaktívnym  $^{14}C$  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 4 metabolické dráhy, pričom žiadna z nich nepredstavovala viac ako 6,5 % z podanej dávky: dealkylácia, hydroxylácia, dehydrogenácia a benzisoxazolové štiepenie. Aj keď sa v štúdiách *in vitro* naznačil význam izoenzýmov CYP2D6 a CYP3A4 v metabolizme paliperidónu, v štúdiách *in vivo* sa nepotvrdilo, že by tieto izoenzýmy mali významnú úlohu v metabolizme paliperidónu. V analýzach populačnej farmakokinetiky sa nezistili výraznejšie rozdiely eliminácie paliperidónu po podaní osobám s rýchlym metabolizmom, resp. s pomalým metabolizmom substrátov izoenzýmu CYP2D6. V štúdiách *in vitro* využívajúcich 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. Terminálny polčas eliminácie paliperidónu je približne 23 hodín. *In vitro* štúdie ukázali, že paliperidón je pri vysokých koncentráciách P-gp substrátom a slabým inhibítorom P-gp. Nie sú dostupné žiadne údaje *in vivo* a klinický význam nie je známy.

### Osobitné skupiny pacientov

#### Porucha funkcie pečene

Paliperidón sa významnejšie nemetabolizuje v pečeni. V štúdiu zahŕňajúcej osoby so stredne závažnou

poruchou funkcie pečene (Child-Pugh 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 (Child-Pugh trieda C).

#### Porucha funkcie obličiek

Eliminácia paliperidónu sa znižuje so zhoršujúcou sa funkciou obličiek. Celkový klírens paliperidónu u osôb s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) = 50 až < 80 ml/min) bol nižší o 32 %, u osôb 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 = < 30 ml/min) bol nižší o 71 %. Priemerná hodnota terminálneho polčasu eliminácie paliperidónu u osôb s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek bola 24, 40 resp. 51 hodín v porovnaní s 23 hodinami u osôb s normálnou funkciou obličiek (CrCl ≥ 80ml/min).

#### Staršie osoby

Údaje získané v štúdií farmakokinetiky paliperidónu u starších osôb (vek ≥ 65 rokov, n = 26) naznačujú, že zjavný klírens paliperidónu v rovnovážnom stave po podaní paliperidónu bolo 20 % nižší ako u mladších dospelých osôb (vek: 18 - 45 rokov, n = 28). Na druhej strane sa pri analýze populačnej farmakokinetiky vrátane pacientov so schizofréniou nezistil výraznejší účinok veku po úprave vzhľadom na vekovo-závislé zníženie hodnoty klírnsu kreatinínu.

#### Dospievajúci

Systémová expozícia paliperidónu u dospievajúcich (vo veku 15 rokov a starší) bola porovnateľná s dospelými. U dospievajúcich s hmotnosťou < 51 kg, bola pozorovaná o 23 % vyššia expozícia ako u dospievajúcich s hmotnosťou ≥ 51 kg. Samotný vek neovplyvňoval expozíciu paliperidónu.

#### Rasa

Pri analýze populačnej farmakokinetiky sa nepotvrdili rozdiely závislé na rase z hľadiska farmakokinetiky paliperidónu po podaní.

#### Pohlavie

Zjavný klírens paliperidónu u žien je približne o 19 % nižší ako u mužov. Tento rozdiel je spôsobený odlišným objemom tukového tkaniva v organizme a odlišným klírnsom kreatinínu u oboch pohlaví.

#### Fajčenie

V štúdiách *in vitro* využívajúcich enzýmy ľudskej pečene sa zistilo, že paliperidón nie je substrátom izoenzýmu CYP1A2. Z toho dôvodu by fajčenie nemalo ovplyvňovať farmakokinetiku paliperidónu. Vo farmakokinetickej analýze populácie sa preukázala mierne znížená expozícia voči paliperidónu u fajčiarov v porovnaní s nefajčiarimi. Je nepravdepodobné, že je tento rozdiel klinicky relevantný.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V štúdiách skúmajúcich toxicitu po opakovanom podaní paliperidónu potkanom a psom sa pozorovali najmä farmakologické účinky, ako je sedácia a prolaktínové účinky na prsné žľazy a pohlavné orgány. Paliperidón nemal teratogénne účinky u potkanov a králikov. V štúdiách skúmajúcich reprodukčnú toxicitu použitím risperidónu u potkanov, ktorý sa z väčšej časti u potkanov a ľudí mení na paliperidón, sa pozorovalo zníženie pôrodnej hmotnosti a prežívania mláďat. Po podaní iných antagonistov dopamínu ťarchavým samiciam zvierat sa zistili nežiaduce účinky na učenie a motorický vývoj mláďat. V štúdiách sa nezistili žiadne genotoxické účinky paliperidónu. V štúdiách skúmajúcich karcinogénne účinky po perorálnom podaní risperidónu potkanom a myšiam sa pozoroval zvýšený výskyt adenómov hypofýzy (u myší), adenómov endokrinného pankreasu (u potkanov) a adenómov prsnej žľazy (oba druhy laboratórnych zvierat). Tieto nádory môžu súvisieť s dlhotrvajúcou inhibíciou dopamínových D<sub>2</sub>-receptorov a hyperprolaktinémiou. Význam týchto poznatkov z hľadiska rizika pre ľudí nie je známy.

V 7-týždňovej štúdií juvenilnej toxicity u potkanov, ktorým sa podávali perorálne dávky paliperidónu až do 2,5 mg/kg/deň, čo na základe AUC zodpovedalo expozícii rovnajúcej sa približne klinickej expozícii, sa nepozorovali žiadne vplyvy na rast, pohlavné dozrievanie a reprodukčné správanie.

U samcov paliperidón v dávkach až do 2,5 mg/kg/deň nenarúšal neurobehaviorálny vývoj. U samíc bol pri dávke 2,5 mg/kg/deň pozorovaný vplyv na učenie a pamäť. Tento vplyv nebol pozorovaný po ukončení liečby. V 40-týždňovej štúdii juvenilnej toxicity u psov, ktorým sa podávali perorálne dávky risperidónu (ktorý sa rozsiahle mení na paliperidón) až do 5 mg/kg/deň, sa vplyvy na pohlavné dozrievanie, rast dlhých kostí a minerálnu denzitu femuru pozorovali od 3-násobku klinickej expozície na základe AUC.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

makrogol 200 000  
makrogol 7 000 000  
makrogol 4 000  
butylhydroxytoluén  
povidón  
chlorid sodný  
mikrokryštalická celulóza  
stearát horečnatý  
červený oxid železitý (E172)  
hydroxypropylcelulóza  
acetátová celulóza

#### Obal

hypromelóza  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec  
propylénglykol  
žltý oxid železitý (E172) - *len 6 mg tablety*  
červený oxid železitý (E172) - *len 9 mg tablety*

#### Atrament

šelak  
čierny oxid železitý (E172)  
propylénglykol

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blistre (OPA/Alu/PVC//Alu): 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tablety s predĺženým uvoľňovaním, v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Parnido 3 mg: 68/0168/18-S

Parnido 6 mg: 68/0169/18-S

Parnido 9 mg: 68/0170/18-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 23. mája 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk).