

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Paliperidón STADA 25 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke

Paliperidón STADA 50 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke

Paliperidón STADA 75 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke

Paliperidón STADA 100 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke

Paliperidón STADA 150 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke

[Balenie na začatie liečby:]

Paliperidón STADA 150 mg + 100 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

25 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke
Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidónium-palmitát zodpovedajúci 25 mg paliperidónu.

50 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke
Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidónium-palmitát zodpovedajúci 50 mg paliperidónu.

75 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke
Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidónium-palmitát zodpovedajúci 75 mg paliperidónu.

100 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke
Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidónium-palmitát zodpovedajúci 100 mg paliperidónu.

150 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke
Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidónium-palmitát zodpovedajúci 150 mg paliperidónu.

[Balenie na začatie liečby:]

100 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke
Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidónium-palmitát zodpovedajúci 100 mg paliperidónu.

150 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke
Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidónium-palmitát zodpovedajúci 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) a má osmolalitu

280-310 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka pri začatí podávania Paliperidónu STADA je 150 mg 1. deň liečby a 100 mg o týždeň neskôr (8. deň). Obe dávky sa majú podať do deltového svalu s cieľom 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 – 150 mg na základe tolerancie a/alebo účinnosti u jednotlivých pacientov. U pacientov s nadváhou alebo obéznych pacientov sa 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 Paliperidónu STADA (pozri časť 5.2), keďže úplný účinok udržiavacích dávok nemusí byť zreteľný niekoľko mesiacov.

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

Paliperidón STADA sa má začať používať podľa opisu na začiatku časti 4.2 vyššie. Počas mesačnej udržiavacej liečby Paliperidónom STADA 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 Paliperidónu STADA potrebné na dosiahnutie podobnej expozície v rovnovážnom stave, sú uvedené nasledovne:

Dávky paliperidónu tabliet s predĺženým uvoľňovaním a Paliperidónu STADA potrebné na dosiahnutie podobnej expozície paliperidónu v rovnovážnom stave počas udržiavacej liečby	
Predchádzajúca dávka paliperidónu tabliet s predĺženým uvoľňovaním	Injekčne podávaný Paliperidón STADA
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

V čase začatia liečby Paliperidónom STADA sa môže ukončiť liečba predchádzajúcim perorálne podávaným paliperidónom alebo perorálne podávaným risperidónom. U niektorých pacientov môže byť prínosom postupné ukončovanie liečby. Niektorí pacienti, ktorí sú prestavovaní z vyšších perorálnych dávok paliperidónu (napr. 9-12 mg denne) na injekčné podávanie Paliperidónu STADA do gluteálneho svalu môžu mať počas prvých 6 mesiacov po prestavení 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 dlhodobým účinkom na Paliperidón STADA

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

Dávky injekčne podávaného risperidónu s dlhodobým účinkom a Paliperidónu STADA potrebné na dosiahnutie podobnej expozície paliperidónu v rovnovážnom stave	
Predchádzajúca dávka injekčne podávaného risperidónu s dlhodobým účinkom	Injekčne podávaný Paliperidón STADA
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

Podávanie antipsychotík je potrebné ukončiť v súlade s príslušnými pokynmi podávania. V prípade ukončenia podávania Paliperidónu STADA sa musia zväžiť jeho vlastnosti týkajúce sa predĺženého uvoľňovania. Má sa pravidelne prehodnocovať užívanie lieku vzhľadom na prítomnosť extrapyramídových príznakov (existing extrapyramidal symptoms, EPS).

Vynechané dávky

Predchádzanie vynechaniu dávok

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

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

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

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

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

Ak od prvej injekcie Paliperidónu STADA ubehlo 4 až 7 týždňov, pokračujte v dávkovaní dvoma injekciami 100 mg nasledovným 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 začiatocná dávka (> 7 týždňov od prvej injekcie)

Ak od prvej injekcie Paliperidónu STADA ubehlo viac ako 7 týždňov, začnite s dávkovaním podľa opisu uvedeného odporúčania začatia liečby Paliperidónom STADA vyššie.

Vynechaná mesačná udržiavacia dávka (1 mesiac až 6 týždňov)

Po začatí liečby sa odporúča mesačný cyklus podávania injekcií Paliperidónu STADA. 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 Paliperidónu STADA ubehlo viac ako 6 týždňov, odporúčania sú nasledovné:

U pacientov stabilizovaných dávkami 25 mg až 100 mg

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

U pacientov stabilizovaných dávkou 150 mg

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

Vynechaná mesačná udržiavacia dávka (> 6 mesiacov)

Ak od poslednej injekcie Paliperidónu STADA ubehlo viac ako 6 mesiacov, začnite s dávkovaním podľa opisu uvedeného odporúčania začatia liečby Paliperidónom STADA vyššie.

Osobitné populácie

Starší pacienti

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

Vo všeobecnosti sa odporúča pre starších pacientov s normálnou funkciou obličiek rovnaké dávkovanie Paliperidónu STADA 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 dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek).

Porucha funkcie obličiek

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

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

Spôsob podávania

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

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 nepríjemný pocit v mieste vpichu injekcie zle tolerovaný, sa má zvážiť zmena miesta podania zo sedacieho na deltový sval (a naopak) (pozri časť 4.8). Odporúča sa tiež striedať ľavú a pravú stranu (pozri nižšie).

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

Podanie do deltového svalu

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

Podanie do sedacieho svalu

Odporúčaná veľkosť ihly na udržiavacie podávanie Paliperidónu STADA 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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Použitie u pacientov akútne agitovaných alebo vo vážnom psychotickom stave

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

QT interval

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

Neuroleptický malígny syndróm

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

indikujúce NMS, je potrebné liečbu paliperidónom ukončiť.

Tardívna dyskinéza/extrapiramídové príznaky

Liečba antagonistami dopamínových receptorov sa spája so vznikom tardívnej dyskinézy, ktorá je charakterizovaná rytmickými, mimovoľnými pohybmi, najmä jazyka a/alebo tváre. Ak sa objavia prejavy a príznaky tardívnej dyskinézy, je potrebné zvážiť ukončenie liečby všetkými antipsychotikami vrátane paliperidónu.

U pacientov dostávajúcich súbežne psychostimulanciá (napr. metylfenidát) a paliperidón sa vyžaduje opatrnosť, pretože sa pri úprave jedného alebo oboch liekov môžu objaviť extrapyramídové príznaky. Odporúča sa postupné ukončenie liečby stimulantom (pozri časť 4.5).

Leukopénia, neutropénia a agranulocytóza

Pri liečbe paliperidónom boli hlásené prípady leukopénie, neutropénie a agranulocytózy. V priebehu sledovania 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 prvých niekoľko mesiacov liečby a treba zvážiť prerušenie liečby paliperidónom 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 $< 1 \times 10^9/l$) sa má liečba paliperidónom prerušiť a sledovať počet leukocytov až do zotavenia.

Reakcie z precitlivenosti

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

Ak sa vyskytnú reakcie z precitlivenosti, ukončíte používanie Paliperidónu STADA; 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 diabetickej kómy a ketoacidózy. Odporúča sa vhodné klinické sledovanie v súlade s používanými usmerneniami pre antipsychotiká. U pacientov liečených paliperidónom, 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 paliperidónu bolo hlásené významné zvýšenie telesnej hmotnosti. Hmotnosť je potrebné pravidelne kontrolovať.

Použitie u pacientov s nádormi závislými od prolaktínu

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 anamnézou sa odporúča opatrnosť. Paliperidón sa má používať opatrne u pacientov s preexistujúcim nádorom, ktorý môže byť závislý od prolaktínu.

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. Paliperidón sa má používať opatrne u pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením (napr.

srdcové zlyhávanie, infarkt myokardu alebo ischémia, poruchy prevodu vzruchu), cerebrovaskulárnym ochorením alebo stavmi, ktoré predisponujú pacienta k hypotenzii (napr. dehydratácia a hypovolémia).

Krčče

Paliperidón sa má používať opatrne u pacientov s anamnézou krčvov alebo iných stavov, ktoré môžu znižovať prah pre vznik krčvov.

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Starší pacienti s demenciou

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

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

Celková úmrtnosť

Pri 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 paliperidónu pacientom s Parkinsonovou chorobou alebo demenciou s prítomnosťou Lewyho teliesok (Dementia with Lewy Bodies, DLB) je potrebné, aby lekári zvažili pomer prínosu a rizika liečby, pretože obe skupiny pacientov môžu byť ohrozené zvýšeným rizikom vzniku neuroleptického malígneho syndrómu, prípadne môžu mať vyššiu citlivosť na antipsychotiká. Zvýšená citlivosť na antipsychotiká sa môže okrem extrapyramídových príznakov prejavovať zmätenosťou, otupenosťou, posturálnou nerovnováhou s častými pádmi.

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 dlhšie ako 4 hodiny.

Regulácia telesnej teploty

Antipsychotikám sa pripisuje úloha pri poruche schopnosti organizmu znížiť teplotu telesného jadra. Pri predpisovaní paliperidónu pacientom, ktorí sa dostávajú do situácií vedúcich k zvýšeniu teploty telesného jadra, napr. namáhavé cvičenie, expozícia extrémnym horúčavám, súbežné užívanie liekov s anticholinergickým účinkom alebo dehydratácia, sa odporúča náležitá starostlivosť.

Venózný tromboembolizmus

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

Antiemetický účinok

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

Podávanie

Je potrebné dávať pozor, aby nedošlo k neželanému podaniu Paliperidónu STADA 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-adrenergickým antagonistickým účinkom, ako je paliperidón (pozri časť 4.8).

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

Pomocné látky

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Odporúča sa zvýšená opatrnosť pri predpisovaní paliperidónu v kombinácii s liekmi, ktoré predlžujú QT interval, napr. antiarytmiká triedy IA (napr. chinidín, dizopyramid) 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 paliperidónu na iné lieky

Nepredpokladá sa, že má 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 paliperidón 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 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 vzniku krčv (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 paliperidónom a lítiom, farmakokinetická interakcia je však nepravdepodobná.

Možný účinok iných liekov na paliperidón

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

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

Súbežné užívanie paliperidónu s risperidónom alebo perorálnym paliperidónom

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

Súbežné použitie paliperidónu so psychostimulanciami

Kombinované užívanie psychostimulancií (napr. metylfenidát) s paliperidónom môže viesť k extrapyramídovým príznakom po zmene jednej alebo oboch terapií (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 paliperidónium-palmitát ani perorálne podaný paliperidón žiadne teratogénne účinky, pozorovali sa však 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. Paliperidón sa nesmie užívať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné.

Dojčenie

Paliperidón sa vylučuje do materského mlieka v množstve, ktoré by pravdepodobne ovplyvnilo

dojčené dieťa, ak by jeho matka dostávala terapeutické dávky tohto lieku. Paliperidón 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 sú sedácia, somnolencia, synkopa, rozmazané videnie (pozri časť 4.8). Z tohto dôvodu je potrebné pacientov poučiť, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, kým nebude známe, ako reagujú na paliperidón.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V nasledovnej časti sú uvedené všetky nežiaduce reakcie na liek hlásené u paliperidónu podľa kategórie frekvencie odhadnutej z klinických štúdií s paliperidónium-palmitátom. Použité sú nasledovné termíny a frekvencie: *veľmi časté* ($\geq 1/10$); *časté* ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); *menej časté* ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); *zriedkavé* ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); *veľmi zriedkavé* ($< 1/10000$) a *neznáme* (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie				
	Frekvencia				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest, chrípka	pneumónia, bronchitída, infekcia dýchacej sústavy, sínusitída, cystitída, infekcia ucha, tonzilitída, onychomykóza, celulitída, podkožný absces	infekcia oka, akarodermatitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému			znížený počet leukocytov, anémia	neutropénia, trombocytopenia, zvýšený počet eozinofilov	agranulocytóza
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita		anafylaktická reakcia

Poruchy endokrinného systému		hyperprolaktinémia ^b		neprimerané vylučovanie antidiuretického hormónu, prítomnosť glukózy v moči	
Poruchy metabolizmu a výživy		hyperglykémia, zvýšená telesná hmotnosť, znížená telesná hmotnosť, znížená chuť do jedla	diabetes mellitus ^d , hyperinzulinémia, zvýšená chuť do jedla, anorexia, zvýšená hladina triglyceridov v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi	diabetická ketoacidóza, hypoglykémia, polydipsia	intoxikácia vodou
Psychické poruchy	Nespa- vosť ^e	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 , akatízia ^c , útlm/somnolencia, dystónia ^c , točenie hlavy, dyskinéza ^c , tremor, bolesť hlavy	tardívna dyskinéza, synkopa, psychomotorická hyperaktivita, posturálne závraty, porucha pozornosti, dyzartria, dysgeúzia, hypestézia, parestézia	neuroleptický malígný syndróm, cerebrálna ischemia, nereagovanie na stimuly, strata vedomia, znížená hladina vedomia, kŕče ^e , porucha rovnováhy, abnormálna koordinácia, titubácia hlavy	diabetická kóma
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, tinitus, bolesť ucha		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia	atrioventrikulárna blokáda, porucha vedenia, predĺžený QT interval na elektrokardiogram e, syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie, bradykardia, abnormálny elektrokardiogram,	atriálna fibrilácia, sínusová arytmia	

			palpitácie		
Poruchy ciev		hypertenzia	hypotenzia, ortostatická hypotenzia	pľúcna embólia, venózna trombóza, začervenanie	ischémia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		kašeľ, upchanie nosa	dyspnoe, faryngolaryngálna bolesť, epistaxa	syndróm spánkového apnoe, pľúcna kongescia, kongescia dýchacieho traktu, šelest, sipot	hyperventilácia, aspiračná pneumónia, dysfónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu		abdominálna bolesť, vracanie, nauzea, zápcha, diarea, dyspepsia, bolesť zubov	abdominálny diskomfort, gastroenteritída, dysfágia, sucho v ústach, flatulencia	pankreatitída, črevná obštrukcia, opuchnutý jazyk, inkontinencia stolice, fekalóm, cheilitída	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, seboroická dermatitída, lupiny	Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza, angioedém, sfarbenie kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		musuloskeletálna bolesť, bolesť chrbta, artralgia	zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi, svalové kŕče, stuhnutosť kĺbov, svalová slabosť	rabdomyolýza, opuch kĺbov	abnormálny postoj
Poruchy obličiek a močových ciest			inkontinencia moču, polakizúria, dyzúria	zadržiavanie moču	

Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období					novorode- necký syndróm z vysadenia (pozri časť 4.6)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		amenorea	erektálna dysfunkcia, porucha ejakulácie, porucha menštruácie ^e , gynekomastia, galaktorea, sexuálna dysfunkcia, bolesť prsníkov	priapizmus, diskomfort prsníkov, naliatie prsníkov, zväčšenie prsníkov, vaginálny výtok	
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, malátnosť, indurácia	hypotermia, triaska, smäd, syndróm z vysadenia, absces v mieste podania injekcie, celulitída v mieste podania injekcie, cysta v mieste podania injekcie, hematóm v mieste podania injekcie	znížená telesná teplota, nekróza v mieste podania injekcie, vred v mieste podania injekcie
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			pád		

^a Frekvencia nežiaducich reakcií je klasifikovaná ako „neznáma“, pretože sa nepozorovali v klinických štúdiách s paliperidónium-palmitátom. Boli odvodené buď zo spontánnych hlásení po uvedení lieku na trh a frekvencia nemôže byť stanovená, alebo boli odvodené z údajov z klinických štúdií s risperidónom (ktorákoľvek lieková forma) alebo perorálnym paliperidónom a/alebo hlásení po uvedení lieku na trh.

^b Pozri nižšie časť „Hyperprolaktinémia“.

^c Pozri nižšie časť „Extrapiramídové príznaky“.

^d V placebom kontrolovaných klinických štúdiách bol u 0,32 % pacientov liečených paliperidónom 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 paliperidónium-palmitátom.

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

Nežiaduce účinky zaznamenané s liekovými formami risperidónu

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Anafylaktická reakcia

Počas používania lieku po uvedení na trh boli u pacientov, ktorí predtým tolerovali perorálny risperidón alebo perorálny paliperidón, zriedkavo hlásené prípady anafylaktickej reakcie po podaní injekcie paliperidónu (pozri časť 4.4).

Reakcie v mieste podania injekcie

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou spojenou s miestom podania injekcie bola bolesť. Väčšina týchto reakcií bola uvedená ako 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 v štúdiách s paliperidónom fázy 2 a 3. Injekcie do deltového svalu boli pociťované ako mierne bolestivejšie v porovnaní so zodpovedajúcimi injekciami podanými 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 nasledovných 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 pokojový tremor), akatázia (vrátane akatázie, nepokoja, hyperkinézy a syndrómu nepokojných nôh), dyskinéza (dyskinéza, svalové záškľby, choreoatetóza, atetóza a myoklonus), dystónia (vrátane dystónie, hypertónie, tortikolis, mimovoľných svalových kontrakcií, skrátene svalov, blefarospazmu, okulogyriacie, paralýzy jazyka, kŕča tváre, laryngospazmu, myotónie, opistotonu, orofaryngálneho kŕča, pleurotonu, kŕča jazyka a trizmu) a tremor. Treba poznamenať, že je zahrnuté širšie spektrum príznakov, ktoré nemusia mať nevyhnutne extrapyramídový pôvod.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

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

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

Hyperprolaktinémia

V klinických skúšaní sa pozoroval stredný nárast sérovej hladiny prolaktínu u pacientov oboch pohlaví liečených paliperidónom. Nežiaduce reakcie, ktoré môžu 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 podania sympatomimetík. V prípade závažných extrapyramídových príznakov sa majú podať anticholinergické látky. Pacienta je potrebné pozorne sledovať a monitorovať až do jeho zotavenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Paliperidón STADA 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 sérotonínové 5-HT₂ receptory a na dopamínové 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, o ktorých sa predpokladá, že zmiernujú pozitívne príznaky schizofrénie, vyvoláva menej výraznú katalepsiú a znižuje motorické funkcie v menšom rozsahu ako tradičné neuroleptiká. Dominujúci centrálny sérotonínový antagonizmus môže znižovať tendenciu paliperidónu vyvolávať extrapyramídové vedľajšie účinky.

Klinická účinnosť

Akútna liečba schizofrénie

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

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

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

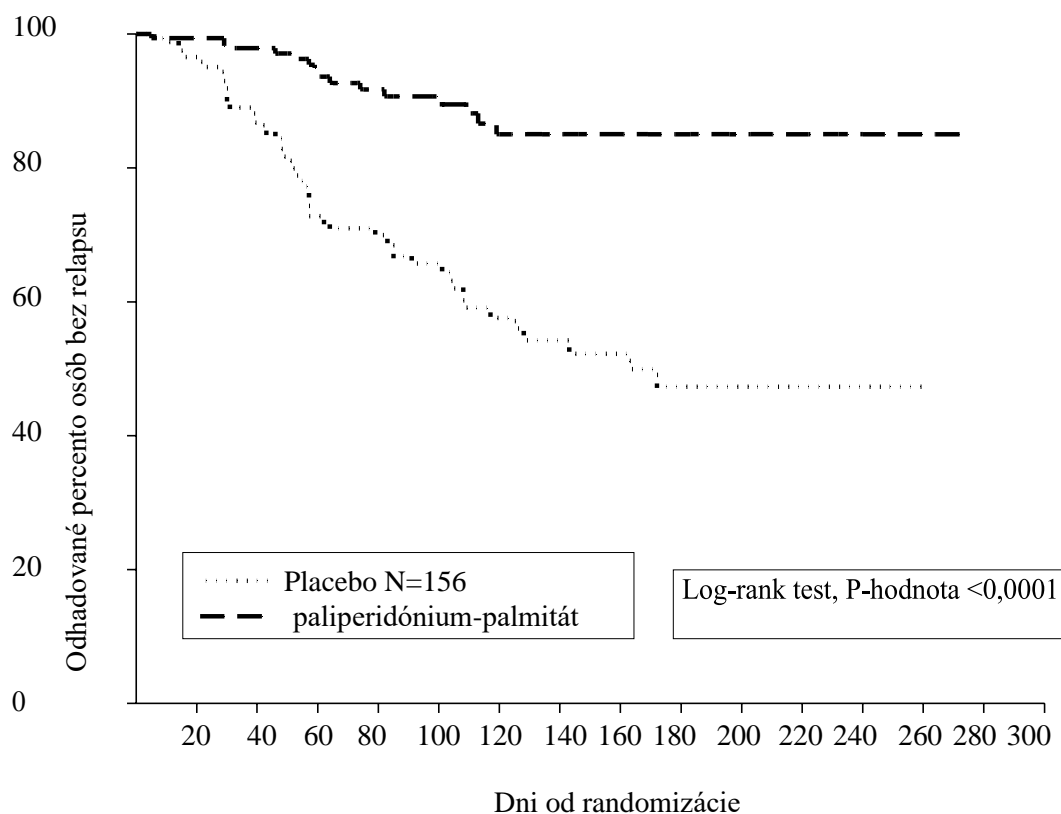
Celkové skóre PANSS – Zmena od východiskovej po koncovú hodnotu – LOCF pre štúdie R092670- SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 a R092670-PSY-3007: Súbor analýzy primárnej účinnosti					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Priemerná východisková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

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

Udržiavanie kontroly príznakov a oddialenie recidívy schizofrénie

Účinnosť paliperidónu pri udržaní symptomatickej kontroly a oddialení relapsu schizofrénie bola stanovená v dlhodobej, dvojito zaslepanej, 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 štúdii boli dávky paliperidónu 25 mg, 50 mg, 75 mg a 100 mg podávané v mesačných intervaloch; dávka 75 mg bola povolená len počas 52-týždňovej otvorenej pokračovacej periódy. Pacienti spočiatku dostávali flexibilné dávky paliperidónu (25 mg-100 mg) počas 9-týždňového prechodného obdobia, potom nasledovalo 24-týždňové udržiavacie obdobie, kedy museli pacienti dosahovať požadované skóre PANSS ≤ 75 . Úpravy dávkovania boli povolené len počas prvých 12 týždňov udržiavacieho obdobia. Celkovo 410 stabilizovaných pacientov bolo randomizovaných do skupiny s paliperidónom (medián trvania 171 dní [rozsah 1 až 407 dní]) alebo do skupiny s 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 predčasne z dôvodov spojených s účinnosťou, keďže sa u pacientov liečených paliperidónom pozorovala oveľa dlhšia doba do relapsu ($p < 0,0001$, obr. 1) v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (pomer rizík = 4,32; 95 % CI: 2,4-7,7).



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

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Paliperidónium-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. Uvoľňovanie liečiva začína hneď 1. deň a trvá minimálne 4 mesiace.

Po intramuskulárnom podaní jednej dávky (25 mg-150 mg) do deltového svalu sa pozorovala v priemere o 28 % vyššia hodnota C_{max} ako pri podaní do sedacieho svalu. Dve začiatkové intramuskulárne injekcie do deltového svalu, jedna v dávke 150 mg 1. deň a druhá v dávke 100 mg 8. deň, napomáhajú rýchlemu dosiahnutiu terapeutických koncentrácií. Profil uvoľňovania a režim dávkovania paliperidónu vedú k udržaniu terapeutických koncentrácií. Celková expozícia paliperidónu po podaní 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 paliperidónu bol po podaní do sedacieho svalu 1,8 a po podaní do deltového stavu 2,2. Priemerný zdanlivý polčas paliperidónu po podaní paliperidónu v rozsahu dávok od 25 mg-150 mg bol v rozpätí 25-49 dní.

Absolútna biologická dostupnosť paliperidónium-palmitátu po podaní paliperidónu je 100 %.

Po podaní paliperidónium-palmitátu sa (+) a (-) enantioméry paliperidónu vzájomne premieňajú 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 ¹⁴C-paliperidónu (forma s okamžitým uvoľňovaním liečiva) sa 59 % z dávky vylúčilo v nezmenenej forme do moču, čo poukazuje na 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 významnejšie neinhibuje metabolizmus liekov, ktoré sú metabolizované izoenzýmami cytochrómu P450, vrátane CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a CYP3A5.

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

Injekcia paliperidónium-palmitátu s dlhodobým účinkom verzus perorálny paliperidón s predĺženým uvoľňovaním

Paliperidón STADA je určený na podávanie paliperidónu v mesačných intervaloch, zatiaľ čo perorálny paliperidón s predĺženým uvoľňovaním sa podáva každý deň. Začiatkový režim pre 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 začiatkové plazmatické hladiny pri paliperidóne v rámci expozičného rozsahu, ktorý bol pozorovaný pri dávkach 6-12 mg perorálneho paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním. Používanie tohto režimu pri začatí užívania paliperidónu umožnilo pacientom zostať v expozičnom okne 6-12 mg perorálneho paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním, dokonca aj počas dní pred dávkou s minimami plazmatických hladín (8. a 36. deň). Z dôvodu rozdielných stredných farmakokinetických profilov medzi týmito dvoma liekmi 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 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 paliperidónom u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek a farmakokinetických simulácií, sa odporúča nižšia dávka (pozri časť 4.2).

Staršie osoby

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

Index telesnej hmotnosti (BMI)/telesná hmotnosť

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

Rasa

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

Pohlavie

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely medzi mužmi a ženami.

Fajčenie

V štúdiách *in vitro* zameraných na enzýmy ľudskej pečene sa zistilo, že paliperidón nie je substrátom izoenzýmu CYP1A2. Z tohto dôvodu by fajčenie nemalo ovplyvňovať farmakokinetiku paliperidónu. Vplyv fajčenia na farmakokinetiku paliperidónu sa pri 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 paliperidónium-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 paliperidónium-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 paliperidónium-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.

Paliperidónium-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), endokrinných adenómov pankreasu (u potkanov) a adenómov prsnej žľazy (u oboch druhov laboratórnych zvierat). Možnosť karcinogénnych účinkov intramuskulárne podaného paliperidónium-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 hipeprolaktinémiou. 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 (E 432)
Makrogol
Monohydrát kyseliny citrónovej (E 330)
Hydrogenfosforečnan sodný (E 339)
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Hydroxid sodný (E 542, na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená injekčná striekačka (cyklický olefinový kopolymér) s piestom a prírubovým nastavcom/zarážkou s piestovou zátkou (brómbutylová guma) a uzáverom hrotu spolu s dvoma injekčnými ihlami (22 g x 1 ½", 38 mm x 0,7 mm bezpečnostná injekčná ihla a 23 g x 1", 25 mm x 0,6 mm bezpečnostná injekčná ihla).

Veľkosti balenia:

Balenie obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku a 2 injekčné ihly.

[Balenie na začatie liečby:]

Každé balenie obsahuje 1 škatuľku obsahujúcu Paliperidón STADA 150 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke a 2 injekčné ihly a 1 škatuľku obsahujúcu Paliperidón STADA 100 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke a 2 injekčné ihly.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Paliperidón STADA 25 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke: 68/0255/24-S

Paliperidón STADA 50 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke: 68/0256/24-S

Paliperidón STADA 75 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke: 68/0257/24-S

Paliperidón STADA 100 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke: 68/0258/24-S

Paliperidón STADA 150 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke: 68/0259/24-S

Paliperidón STADA 150 mg + 100 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke: 68/0260/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2024