

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

Balenie na začatie liečby

Psyliapax 100 mg + 150 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

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidónium-palmitát, čo zodpovedá 25 mg paliperidónu.

50 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidónium-palmitát, čo zodpovedá 50 mg paliperidónu.

75 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidónium-palmitát, čo zodpovedá 75 mg paliperidónu.

100 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidónium-palmitát, čo zodpovedá 100 mg paliperidónu.

150 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidónium-palmitát, čo zodpovedá 150 mg paliperidónu.

Balenie na začatie liečby

100 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidónium-palmitát, čo zodpovedá 100 mg paliperidónu.

150 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidónium-palmitát, čo zodpovedá 150 mg paliperidónu.

Pomocná látka so známym účinkom:

25 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 3 mg polysorbátu.

50 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 6 mg polysorbátu.

75 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 9 mg polysorbátu.

100 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 12 mg polysorbátu.

150 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 18 mg polysorbátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke.
Suspenzia je biela až sivobiela. Suspenzia je pH neutrálna (približne 7,0).

Injekčná suspenzia

Intramuskulárna (i.m.)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

Prechod z perorálneho paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním alebo perorálneho risperidónu na Psyliapax

Psyliapax sa má začať užívať podľa popisu na začiatku predchádzajúcej časti 4.2. Počas mesačnej udržiavacej liečby Psyliapaxom 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 Psylipaxu potrebné na dosiahnutie podobnej expozície v rovnovážnom stave, sú uvedené nasledovne:

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

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

Prechod z injekčne podávaného risperidónu s dlhotrvajúcim účinkom na Psylipax

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

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

Antipsychotiká je potrebné vysadiť v súlade s príslušnými pokynmi pre podávanie. V prípade, že sa Psylipax vysadí, majú sa zväziť jeho vlastnosti týkajúce sa predĺženého uvoľňovania. Má sa pravidelne prehodnocovať potreba pokračovania v užívaní lieku na liečbu extrapyramídových príznakov (extrapyramidal symptoms, EPS).

Vynechané dávky

Predchádzanie vynechaniu dávok

Odporúča sa, aby sa druhá začiatocná dávka Psylipaxu 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 pre druhú injekciu Psylipaxu (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 uplynulo menej ako 4 týždne, pacientovi má byť čo najskôr podaná druhá injekcia 100 mg do deltového svalu. Tretia injekcia Psylipaxu 75 mg má byť podaná do deltového

alebo sedacieho svalu 5 týždňov po prvej injekcii (bez ohľadu na čas podania druhej injekcie). Následne je potrebné dodržiavať normálny mesačný cyklus podávania injekcií buď do deltového alebo sedacieho svalu v rozsahu dávky 25 mg až 150 mg v závislosti od tolerancie pacienta a/alebo účinnosti.

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

Ak od prvej injekcie Psylipaxu ubehlo 4 až 7 týždňov, pokračujte v dávkovaní dvoma injekciami 100 mg nasledujúcim spôsobom:

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

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

Ak od prvej injekcie Psylipaxu ubehlo viac ako 7 týždňov, začnite s dávkovaním podľa popisu uvedeného pre odporúčané začatie liečby Psylipaxom vyššie.

Vynechaná mesačná udržiavacia dávka (1 mesiac až 6 týždňov)

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

Pre pacientov stabilizovaných dávkami 25 mg až 100 mg

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

Pre pacientov stabilizovaných dávkou 150 mg

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

Vynechaná mesačná udržiavacia dávka (> 6 mesiacov)

Ak od poslednej injekcie Psylipax ubehlo viac ako 6 mesiacov, začnite s dávkovaním podľa popisu uvedeného pre odporúčané začatie liečby Psylipaxom 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 Psylipaxu ako pre mladších dospelých pacientov s normálnou funkciou obličiek. Z dôvodu možnej zníženej funkcie obličiek u starších pacientov však možno bude potrebné dávkovanie upraviť (pozri *Porucha funkcie obličiek* nižšie, kde nájdete odporúčania pre dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek).

Porucha funkcie obličiek

Psylixax 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 Psylixaxom dávkou 100 mg v 1. deň liečby a 75 mg o týždeň neskôr, obe podané do deltového svalu. Odporúčaná mesačná udržiavacia dávka je 50 mg s rozsahom 25 mg až 100 mg v závislosti od tolerance pacienta a/alebo účinnosti.

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

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

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

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

Podanie do deltového svalu

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

Podanie do sedacieho svalu

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Použitie u pacientov akútne agitovaných alebo vo vážnom psychotickom stave

Psyliapax sa nemá používať na zvládanie akútnych stavov agitovanosti ani vážnych psychotických stavov, keď sa vyžaduje okamžitá kontrola príznakov.

QT interval

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

Neuroleptický malígny syndróm

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

Tardívna dyskinéza/extrapyramídové 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 vysadenie všetkých antipsychotík, vrátane paliperidónu.

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

Leukopénia, neutropénia a agranulocytóza

Pri liečbe Psyliapaxom boli hlásené prípady leukopénie, neutropénie a agranulocytózy. V priebehu sledovania po uvedení 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 Psyliapaxom 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 Psyliapaxom prerušiť a sledovať počet leukocytov až do zotavenia.

Reakcie z precitlivenosti

Počas skúseností po uvedení 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, používanie Psyliapaxu sa má ukončiť; má sa začať so všeobecnými podpornými opatreniami podľa klinickej potreby a sledovať 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 smernicami pre antipsychotiká. U pacientov liečených Psyliipaxom, 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 prolaktín-dependentnými nádormi

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

Ortostatická hypotenzia

Vzhľadom na alfa-blokujúci účinok môže paliperidón u niektorých pacientov vyvolať ortostatickú hypotenziu. Zo zlúčených údajov získaných z troch placebom kontrolovaných 6-týždňových štúdií s fixnou dávkou perorálnych tabliet paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním (3 mg, 6 mg, 9 mg a 12 mg) vyplýva, že ortostatická hypotenzia sa vyskytla u 2,5 % pacientov liečených perorálnym paliperidónom v porovnaní s 0,8 % pacientov užívajúcich placebo. Psyliipax 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).

Kŕče

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

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. Psyliipax sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min.) (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

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

Starší pacienti s demenciou

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

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

Celková úmrtnosť

Pri 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 placebom. U pacientov liečených risperidónom bola mortalita 4 % v porovnaní s 3,1 % u pacientov užívajúcich placebo.

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 tohto vyššieho rizika nie je známa.

Parkinsonova choroba a demencia s prítomnosťou Lewyho teliesok

Pri predpisovaní Psylipaxu pacientom s Parkinsonovou chorobou alebo demenciou s prítomnosťou Lewyho teliesok (*Dementia with Lewy Bodies*, DLB) je potrebné, aby lekári zvážili pomer prínosu a rizika liečby, pretože obe skupiny pacientov môžu byť ohrozené zvýšeným rizikom vzniku neuroleptického malígneho syndrómu, resp. môžu mať vyššiu citlivosť na antipsychotiká. Zvýšená citlivosť na antipsychotiká sa môže prejavovať zmätenosťou, otupenosťou, posturálnou nerovnováhou vrátane častých pádov a extrapyramídovými príznakmi.

Priapizmus

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

Regulácia telesnej teploty

Antipsychotikám sa pripisuje úloha pri poruche schopnosti organizmu znížiť teplotu telesného jadra. Pri predpisovaní Psylipaxu pacientom, ktorí sa dostávajú do situácií vedúcich k zvýšeniu teploty telesného jadra, napr. namáhavé cvičenie, pobyt vo veľkých horúčavách, súbežné užívanie liekov s anticholinérgickým účinkom alebo dehydratácia, sa odporúča náležitá starostlivosť.

Venóznym tromboembolizmus

Pri užívaní antipsychotík sa vyskytli prípady venózneho tromboembolizmu (VTE). Keďže sa u pacientov liečených antipsychotikami často objavujú získané rizikové faktory pre vznik VTE, pred liečbou Psylipaxom 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 Psylipaxu 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 napr. 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 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.

Tento liek obsahuje 12 mg polysorbátu v každom ml, čo zodpovedá 12 mg/ml. Polysorbát môže spôsobiť alergické reakcie. Ak máte akékoľvek známe alergie, informujte o tom svojho lekára.

4.5 Liekové a iné interakcie

Odporúča sa zvýšená opatrnosť pri predpisovaní Psyliparu 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 Psyliparu na iné lieky

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

Vzhľadom na primárne účinky paliperidónu (pozri časť 4.8) na centrálny nervový systém (CNS) sa Psylipar 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 Psyliparu s inými látkami s takýmto potenciálom, napr. iné antipsychotiká, tricyklické antidepresíva, môže vzniknúť aditívny účinok.

Odporúča sa zvýšená opatrnosť, ak sa paliperidón užíva v kombinácii s inými liekmi, ktoré môžu znižovať prah pre vznik kŕčov (t.j. fenotiazíny alebo butyrofenóny, tricyklické antidepresíva 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 Psyliapax

V štúdiách *in vitro* sa zistilo, že izoenzýmy CYP2D6 a CYP3A4 majú minimálny význam v metabolizme paliperidónu, avšak v štúdiách *in vitro* a *in vivo* sa nezistilo, že by tieto izoenzýmy mali významnú úlohu v metabolizme paliperidónu. Pri súbežnom podávaní perorálneho paliperidónu s paroxetínom, silným 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 priemerný pokles C_{max} a AUC paliperidónu v rovnovážnom stave približne o 37 %. Tento pokles je v značnej miere spôsobený 35 % zvýšením renálneho klírensu paliperidónu pravdepodobne v dôsledku indukcie renálneho P-gp karbamazepínom. Menší pokles v množstve nezmeneného liečiva vylúčeného močom naznačuje, že počas súbežného podávania spolu s karbamazepínom došlo k menšiemu ovplyvneniu metabolizmu CYP alebo biologickej dostupnosti paliperidónu. Väčší pokles plazmatickej koncentrácie paliperidónu sa môže vyskytnúť po vyšších dávkach karbamazepínu. Pri začatí liečby karbamazepínom treba prehodnotiť dávku Psyliapaxu a v prípade potreby ju zvýšiť.

Naopak, pri ukončení liečby karbamazepínom treba prehodnotiť dávku Psyliapaxu 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 Psyliapaxu. Táto interakcia nebola študovaná pri paliperidóne.

Súbežné užívanie Psyliapaxu s risperidónom alebo perorálnym paliperidónom

Vzhľadom na to, že paliperidón je hlavným aktívnym metabolitom risperidónu, vyžaduje sa opatrnosť, keď sa Psyliapax 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 Psyliapaxu so psychostimulanciami

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne relevantné účinky.

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinkySúhrn bezpečnostného profilu

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

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

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

Tri eda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia na liek				
	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, trombocytopénia, anémia	neutropénia, trombocytopénia, zvýšený počet eozinofilov	agranulocytóza
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita		anafylaktická reakcia

Poruchy endokrinného systému		hyperprolaktinémia ^b		neprimerané vylučovanie antidiuretického hormónu, prítomnosť glukózy v moči	
Poruchy metabolizmu a výživy		hyperglykémia, zvýšená telesná hmotnosť, znížená telesná hmotnosť, znížená chuť do jedla	diabetes mellitus ^d , hyperinzulinémia, zvýšená chuť do jedla, anorexia, zvýšená hladina triglyceridov v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi	diabetická ketoacidóza, hypoglykémia, polydipsia	intoxikácia vodou
Psychické poruchy	nespavosť ^c	agitácia, depresia, úzkosť	porucha spánku, mánia, pokles libida, nervozita, nočné mory	katatónia, stav zmätenosti, somnambulizmus, citová otupenosť, anorgazmia	porucha príjmu potravy súvisiaca so spánkom
Poruchy nervového systému		parkinsonizmus ^c , akatízia ^c , útlm/somnolencia, dystónia ^c , točenie hlavy, dyskinéza ^c , tremor, bolesti hlavy	tardívna dyskinéza, synkopa, psychomotorická hyperaktivita, posturálne závraty, porucha pozornosti, dyzartria, dysgeúzia, hypestézia, parestézia	neuroleptický malígný syndróm, cerebrálna ischémia, nereagovanie na stimuly, strata vedomia, znížená hladina vedomia, kŕče ^c , 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	artrioventrikulárna blokáda, porucha vedenia, predĺžený QT interval na elektrokardiograme, syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie, bradykardia, abnormálny elektrokardiogram, palpitácie	atriálna fibrilácia, sínusová arytmia	
Poruchy ciev		hypertenzia	hypotenzia, ortostatická hypotenzia	pľúcna embólia, venózna trombóza	ischémia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		kašeľ, upchanie nosa	dyspnoe, faryngolaryngálna bolesť, epistaxa	syndróm spánkového apnoe, pľúcna kongescia, kongescia dýchacieho traktu, chrčanie, sipot	hyperventilácia, aspiračná pneumónia, dysfónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu		abdominálna bolesť, vracanie, nauzea, zápcha, diareja, dyspepsia, bolesť zubov	abdominálny diskomfort, gastroenteritída, dysfágia, sucho v ústach, flatulencia	pankreatitída, opuchnutý jazyk, inkontinencia stolice, fekalóm, cheilitída	ileus
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená hladina transamináz	zvýšená hladina gamaglutamyl-transferázy, 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		muskuloskeletálna 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					novorodenecký syndróm z vysadenia (pozri časť 4.6)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		amenorea	erektálna dysfunkcia, porucha ejakulácie, porucha menštruácie ^c , gynekomastia, galaktorea, sexuálna dysfunkcia, bolesť prsníkov	priapizmus, ťažkosti s prsníkmi, naliatie prsníkov, zväčšenie prsníkov, vaginálny výtok	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		pyrexia, asténia, únava, reakcia v mieste vpichu	edém tváre, edém ^c , zvýšená telesná teplota, neprirodzená chôdza, bolesť na hrudi, nepohodlie na hrudi, malátnosť, indurácia	hypotermia, triaška, smäd, syndróm z vysadenia, absces v mieste podania injekcie, celulitída v mieste podania injekcie, cysta v mieste podania injekcie, hematóm v mieste podania injekcie	znížená telesná teplota, nekróza v mieste podania injekcie, vred v mieste podania injekcie
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			pád		

- a Frekvencia týchto nežiaducich reakcií je klasifikovaná ako „neznáma“, pretože neboli pozorované v klinických štúdiách s paliperidónium-palmitátom. Boli odvodené buď zo spontánnych hlásení po uvedení 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 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 % u všetkých pacientov liečených paliperidónom.
- 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 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 bolesti v mieste podania injekcie pacientmi na základe vizuálnej analógovej škály mali tendenciu časom klesať, čo sa týka frekvencie aj intenzity v štúdiách s paliperidónom fázy 2 a 3. Injekcie do deltového svalu boli pociťované ako mierne bolestivejšie v porovnaní s odpovedajúcimi injekciami do sedacieho svalu. Ostatné reakcie v mieste podania injekcie boli väčšinou mierne a zahŕňali zatvrdnutie (časté), pruritus (menej časté) a uzlíky (zriedkavé).

Extrapyramídové príznaky (EPS)

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

Zvýšenie telesnej hmotnosti

V 13-týždňovej štúdii zahŕňajúcej začiatkové dávkovanie 150 mg, vykazovala časť pacientov s abnormálnym zvýšením telesnej hmotnosti o $\geq 7\%$ spojitosť s výškou dávky, s 5 % výskytom v skupine užívajúcej placebo v porovnaní so 6 %, 8 % a 13 % výskytom v príslušných skupinách užívajúcich 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 o $\geq 7\%$ od dvojito zaslepenej fázy až po ukončenie); priemerná zmena telesnej hmotnosti (SD) oproti základnej hodnote v otvorenej fáze bola + 0,7 (4,79) kg.

Hyperprolaktinémia

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

Účinky tejto triedy liekov

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

Pri užívaní antipsychotík boli s neznámou frekvenciou hlásené prípady venózneho tromboembolizmu vrátane prípadov pľúcnej embólie a prípadov hlbokej 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. ospalosť a sedácia, tachykardia a hypotenzia, predĺženie QT intervalu a extrapyramídové príznaky. *Torsade de pointes* a ventrikulárna fibrilácia boli hlásené v súvislosti s predávkovaním pacienta perorálnym paliperidónom. Pri akútnom predávkovaní je potrebné zvážiť možnosť predávkovania viacerými liekmi súčasne.

Liečba

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Psylixipax 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 dopamínergické D₂ receptory. Paliperidón tiež blokuje alfa 1-adrenergické receptory a v menšom rozsahu aj histamínové H₁ receptory a alfa 2-adrenergické receptory. Farmakologická aktivita enantiomérov (+)- a (-)-paliperidónu je kvalitatívne a kvantitatívne podobná.

Paliperidón sa neviaže na cholinergické receptory. Aj napriek tomu, že paliperidón je silným antagonistom D₂-receptorov, ktorý dokázateľne zmiernuje pozitívne príznaky schizofrénie, vyvoláva menej výraznú katalepsiu a znižuje motorické funkcie v menšom rozsahu ako tradičné neuroleptiká. Dominujúci centrálny sérotonínergický 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 u dospelých pacientov s akútnym relapsom, ktorí spĺňali kritériá DSM-IV pre schizofréniu. Fixné dávky paliperidónu v týchto štúdiách sa podávali 1., 8. a 36. deň pri 9-týždňovej štúdii a dodatočne ešte 64. deň pri 13-týždňových štúdiách. Počas akútnej liečby schizofrénie paliperidónom neboli potrebné žiadne ďalšie prídavné perorálne antipsychotiká. Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti bol definovaný ako pokles celkového skóre na PANSS škále (z angl. Positive and Negative Syndrome Scale), ako je to zobrazené v nasledujúcej tabuľke. PANSS je validovaná viacpoložková škála skladajúca sa z piatich faktorov na hodnotenie pozitívnych príznakov, negatívnych príznakov, dezorganizovaného myslenia, nekontrolovanej hostility/podráždenosti a úzkosti/depresie. Fungovanie sa hodnotilo pomocou stupnice Osobnej a sociálnej výkonnosti (PSP, z angl. Personal and Social Performance scale). PSP je validovaná, lekárom hodnotená škála, ktorá meria osobné a sociálne fungovanie v štyroch hlavných oblastiach: sociálne prospešné aktivity (práca a štúdium), osobné a sociálne vzťahy, starostlivosť o seba a rušivé a agresívne správanie.

V 13-týždňovej štúdii (n = 636) porovnávajúcej tri fixné dávky paliperidónu (začiatočná 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 štúdii vykazovali v skóre PSP obe terapeutické skupiny s dávkou 100 mg/4 týždne a 150 mg/4 týždne, okrem dávky 25 mg/4 týždne, štatistickú prevahu oproti placebo. Tieto výsledky podporujú pretrvávanie účinnosti počas celého trvania liečby a zlepšenie v PANSS a bolo pozorované už 4. deň, s významným oddelením paliperidónu od placebo v skupinách s paliperidónom podávaným v dávkach 25 mg a 150 mg do 8. dňa.

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

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

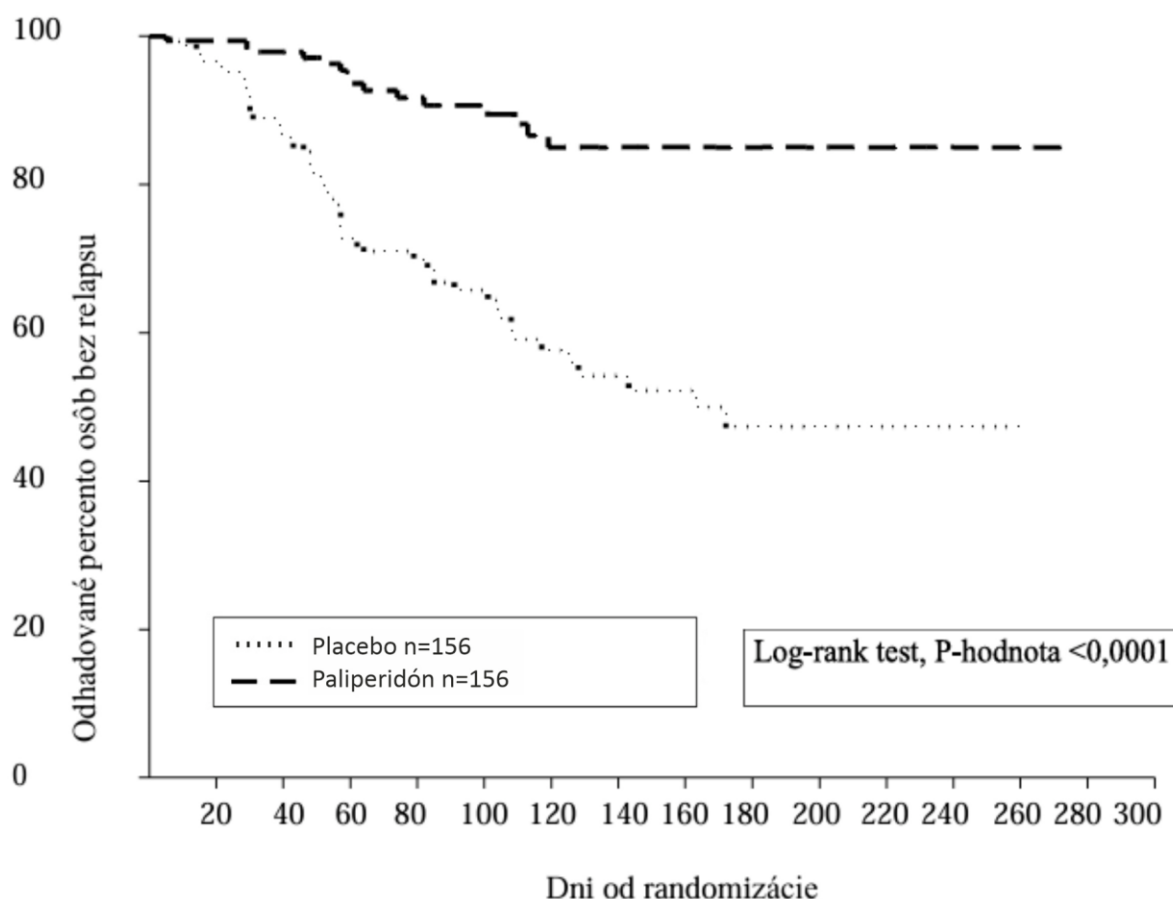
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Priemerná východisková hodnota (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Priemerná zmena (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
P-hodnota (vs. placebo)	--		0,001	< 0,0001	

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

Poznámka: Negatívna zmena v skóre označuje zlepšenie.

Udržiavanie kontroly príznakov a oddialenie recidívy schizofrénie

Účinnosť paliperidónu pri udržaní symptomatickej kontroly a oddialení relapsu schizofrénie bola stanovená v dlhodobej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s flexibilným dávkovaním, ktorej sa zúčastnilo 849 mladších dospelých pacientov spĺňajúcich kritériá DSM-IV pre schizofréniu. Táto štúdia zahŕňala 33-týždňovú otvorenú fázu akútnej liečby a stabilizácie, randomizovanú, dvojito zaslepenú, placebom kontrolovanú fázu na sledovanie relapsu a 52-týždňovú otvorenú pokračovaciu periódu. V tejto štúdií boli dávky 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 v skorom období z dôvodov spojených s účinnosťou, keďže sa u pacientov liečených paliperidónom pozorovala oveľa dlhšia doba do relapsu ($p < 0,0001$, obr. 1) v porovnaní s pacientmi 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 paliperidónom 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 paliperidónium-palmitát po intramuskulárnom podaní pomaly rozpúšťa a následne hydrolyzuje na paliperidón a absorbuje do systémového obehu. Po jednej intramuskulárnej dávke sa plazmatické koncentrácie paliperidónu postupne zvýšia až dosiahnu maximálne plazmatické koncentrácie pri mediáne T_{max} 13 dní. Liečivo sa začína uvoľňovať hneď 1. deň a trvá to minimálne 4 mesiace.

Po intramuskulárnom podaní jednej dávky (25 mg-150 mg) do deltového svalu sa pozorovala v priemere o 28 % vyššia hodnota C_{max} ako pri podaní do sedacieho svalu. Dve začiatkové intramuskulárne injekcie do deltového svalu, jedna v dávke 150 mg 1. deň a druhá v dávke 100 mg 8. deň, napomáhajú rýchlemu dosiahnutiu terapeutických koncentrácií. Profíl 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 biologický 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) sa 59 % z dávky vylúčilo v nezmenenej forme do moču, čo odráža menej významný metabolizmus paliperidónu pečeňou. Približne 80 % z podanej rádioaktivity sa zachytilo v moči a 11 % v stolici. *In vivo* boli identifikované štyri metabolické dráhy, pričom žiadna z nich nepredstavovala viac ako 6,5 % z podanej dávky: dealkylácia, hydroxylácia, dehydrogenácia a benzisoxazolové štiepenie. Aj napriek tomu, že sa v štúdiách *in vitro* predpokladal význam izoenzýmov CYP2D6 a CYP3A4 pri metabolizme paliperidónu, v štúdiách *in vivo* sa nepotvrdilo, že by tieto izoenzýmy mali významnú úlohu. V analýzach populačnej farmakokinetiky sa nezistili výraznejšie rozdiely eliminácie paliperidónu po podaní perorálneho paliperidónu osobám s rýchlym metabolizmom, resp. s pomalým metabolizmom substrátov izoenzýmu CYP2D6. V štúdiách *in vitro* zameraných na mikrozómy ľudskej pečene sa ukázalo, že paliperidón 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 dlhotrvajúcim účinkom verzus perorálny paliperidón s predĺženým uvoľňovaním

Injekčná suspenzia paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním je určená na podávanie paliperidónu v mesačných intervaloch, zatiaľ čo perorálny paliperidón s predĺženým uvoľňovaním sa podáva každý deň. Začiatkový režim pre injekčnú suspenziu paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním (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 injekčnej suspenzii paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním v rámci expozičného rozsahu, ktorý bol pozorovaný pri dávkach 6-12 mg perorálneho paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním. Používanie režimu pri začatí užívania injekčnej suspenzie paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním 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 injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním 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 injekčnou suspenziou s predĺženým uvoľňovaním 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 injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním.

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 injekčnej suspenzii s predĺženým uvoľňovaním neskúmal. V analýze populačnej farmakokinetiky na základe údajov zo štúdií s perorálnymi tabletami paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním sa preukázala mierne znížená expozícia paliperidónu u fajčiarov v porovnaní s 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), adenómov endokrinného 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 hypeprolaktinémiou. Význam týchto poznatkov o nádoroch u hlodavcov z hľadiska rizika pre ľudí nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

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

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Neuchovávajúte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená injekčná striekačka (číre sklo, typ I) s piestovou zátkou, zadnou zarážkou a krytom špičky (brómbutylová guma) s 22G 1½-palcovou (38,1 mm x 0,72 mm) bezpečnostnou ihlou a 23G 1-palcovou (25,4 mm x 0,64 mm) bezpečnostnou ihlou.

Veľkosti balenia:

Balenie obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku a 2 ihly.

Balenie na začatie liečby:

Každé balenie obsahuje 1 balenie Psyliparu 150 mg a 1 balenie Psyliparu 100 mg

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Exeltis Slovakia s.r.o.
Prievozská 4D
82109 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Psylipar 25 mg: 68/0439/25-S
Psylipar 50 mg: 68/0440/25-S
Psylipar 75 mg: 68/0441/25-S
Psylipar 100 mg: 68/0442/25-S
Psylipar 150 mg: 68/0443/25-S
Psylipar 100 mg + 150 mg: 68/0444/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. januára 2026

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2026