

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Denepra 50 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce
Denepra 75 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce
Denepra 100 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce
Denepra 150 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

Balení pro zahájení léčby

Denepra 150 mg a Denepra 100 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

50mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 78 mg paliperidon-palmitátu v 0,5 ml, což odpovídá 50 mg paliperidonu.

75mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 117 mg paliperidon-palmitátu v 0,75 ml, což odpovídá 75 mg paliperidonu.

100mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 156 mg paliperidon-palmitátu v 1 ml, což odpovídá 100 mg paliperidonu.

150mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 234 mg paliperidon-palmitátu v 1,5 ml, což odpovídá 150 mg paliperidonu.

Balení pro zahájení léčby

100mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 156 mg paliperidon-palmitátu v 1 ml, což odpovídá 100 mg paliperidonu.

150mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 234 mg paliperidon-palmitátu v 1,5 ml, což odpovídá 150 mg paliperidonu.

Pomocné látky se známým účinkem:

50mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 6,0 mg polysorbátu 20.

75mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 9,0 mg polysorbátu 20.

100mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 12,0 mg polysorbátu 20.

150mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 18,0 mg polysorbátu 20.

Balení pro zahájení léčby

100mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 12,0 mg polysorbátu 20.

150mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 18,0 mg polysorbátu 20.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce.

Suspenze je bílá až téměř bílá. pH suspenze je mezi 6,5-7,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Denepa je indikován k udržovací léčbě schizofrenie u dospělých pacientů stabilizovaných paliperidonem nebo risperidonem.

U vybraných dospělých pacientů se schizofrenií a předchozí citlivostí na perorální paliperidon nebo risperidon lze přípravek Denepa použít bez předchozí stabilizace perorální léčbou za předpokladu, že psychotické symptomy jsou lehké až středně těžké a je zapotřebí dlouhodobě působící injekční léčba.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčbu přípravkem Denepa se doporučuje zahájit dávkou 150 mg 1. den a 100 mg o týden později (8. den). Kvůli rychlejšímu dosažení terapeutických koncentrací se obě dávky aplikují do deltového svalu (viz bod 5.2). Třetí dávka má být podána měsíc po druhé zahajovací dávce. Doporučená měsíční udržovací dávka je 75 mg. Na základě individuální snášenlivosti a/nebo účinnosti může být u některých pacientů výhodnější použít vyšší či nižší dávku v rámci doporučeného rozmezí 25 až 150 mg. Pacienti s nadváhou nebo obezní pacienti mohou vyžadovat dávky na horní hranici rozmezí hodnot (viz bod 5.2). Po podání druhé zahajovací dávky lze měsíční udržovací dávky podávat buď do deltového nebo gluteálního svalu.

Úpravy udržovací dávky lze provádět měsíčně. Při provádění úprav je nutno vzít v úvahu prodloužené uvolňování přípravku Denepa (viz bod 5.2), protože plný účinek udržovacích dávek se může projevit až za několik měsíců.

Přechod z perorálního paliperidonu s prodlouženým uvolňováním nebo perorálního risperidonu na přípravek Denepa

Léčbu přípravkem Denepa je nutno zahájit podle popisu uvedeného na začátku bodu 4.2. Během měsíční udržovací léčby přípravkem Denepa mohou pacienti, kteří byli dříve stabilizováni různými dávkami paliperidonu v tabletách s prodlouženým uvolňováním, dosáhnout podobné ustálené úrovně

expozice paliperidonu injekcemi. Udržovací dávky přípravku Deneptra potřebné k dosažení podobné ustálené úrovně expozice jsou uvedeny následovně:

Dávky tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním a dávky přípravku Deneptra potřebné k dosažení podobné expozice paliperidonu v rovnovážném stavu během udržovací	
Předchozí dávka tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním	Injekce přípravku Deneptra
3 mg denně	25 – 50 mg měsíčně
6 mg denně	75 mg měsíčně
9 mg denně	100 mg měsíčně
12 mg denně	150 mg měsíčně

Předchozí podávání perorálního paliperidonu nebo perorálního risperidonu lze ukončit v době zahájení léčby přípravkem Deneptra. Pro některé pacienty může být přínosné postupné vysazování. Někteří pacienti, kteří přecházejí z vyšších dávek perorálního paliperidonu (např. 9 – 12 mg denně) na injekce přípravku Deneptra podávané do gluteálního svalu, mohou mít během prvních 6 měsíců po převedení nižší plazmatickou expozici. Je možné proto alternativně po dobu prvních 6 měsíců uvažovat o podávání injekcí do deltového svalu.

Přechod z injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem na přípravek Deneptra

Při přechodu z injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem zahajte léčbu přípravkem Deneptra v termínu dalšího plánovaného injekčního podání risperidonu. Přípravek Deneptra se poté podává v měsíčních intervalech. Úvodní režim jednotýdenního dávkování včetně intramuskulárních injekcí (den 1 a den 8), který je popsán na začátku bodu 4.2 výše, se nepožaduje. Pacienti, kteří byli dříve stabilizováni různými dávkami injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem, mohou během udržovací léčby dosáhnout podobné ustálené úrovně expozice paliperidonu měsíčními dávkami přípravku Deneptra podle následující tabulky:

Dávky injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem a dávky přípravku Deneptra potřebné k dosažení podobné expozice paliperidonu v rovnovážném stavu	
Původní dávka injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem	Injekce přípravku Deneptra
25 mg každé 2 týdny	50 mg měsíčně
37,5 mg každé 2 týdny	75 mg měsíčně
50 mg každé 2 týdny	100 mg měsíčně

Ukončení léčby antipsychotikem je nutno provést v souladu s jeho informací o přípravku. Při ukončení podávání přípravku Deneptra je nutno vzít v úvahu jeho prodloužené uvolňování. Doporučuje se pravidelně vyhodnocovat potřebu dalšího používání stávajícího přípravku k léčbě extrapyramidových symptomů (EPS).

Zmeškané dávky

Prevence zmeškání dávek

Druhou zahajovací dávku přípravku Deneptra se doporučuje podat jeden týden po první dávce. Aby nedošlo ke zmeškání dávky, lze pacientům aplikovat druhou dávku 4 dny před nebo po uplynutí jednoho týdne (8. den). Podobně se třetí a každé další injekční podání po dokončení zahajovacího režimu doporučuje provádět v měsíčních intervalech. Jako prevenci zmeškání měsíční dávky lze pacientům podat dávku 7 dnů před nebo po pravidelném měsíčním termínu.

Pokud se zmešká stanovený termín druhého injekčního podání přípravku Deneptra (den 8 ± 4 dny), doporučený postup opakovaného zahájení závisí na době, která uplynula od prvního injekčního podání přípravku pacientovi.

Zmeškaná druhá zahajovací dávka (< 4 týdny od prvního injekčního podání)

Pokud od prvního injekčního podání uplynuly méně než 4 týdny, je nutné pacientovi co nejdříve aplikovat druhou injekční dávku 100 mg přípravku do deltového svalu. Třetí dávka 75 mg přípravku Denepra musí být pacientovi podána do deltového nebo gluteálního svalu 5 týdnů po prvním injekčním podání (bez ohledu na termín podání druhé dávky). Poté je třeba dodržovat běžný pravidelný měsíční cyklus podávání do deltového nebo gluteálního svalu s dávkou v rozmezí 25 mg až 150 mg podle pacientovy individuální snášenlivosti a/nebo účinnosti.

Zmeškaná druhá zahajovací dávka (4 - 7 týdnů od prvního injekčního podání)

Pokud od prvního injekčního podání přípravku Denepra uplynulo 4 až 7 týdnů, pokračujte v dávkování dvěma injekcemi po 100 mg, a to následujícím způsobem:

1. co nejdříve aplikovat injekci do deltového svalu,
2. další injekce do deltového svalu o týden později,
3. pokračování běžného měsíčního cyklu podávání do deltového nebo gluteálního svalu s dávkou v rozmezí 25 mg až 150 mg podle pacientovy individuální snášenlivosti a/nebo účinnosti.

Zmeškaná druhá zahajovací dávka (> 7 týdnů od prvního injekčního podání)

Pokud od prvního injekčního podání přípravku Denepra uplynulo více než 7 týdnů, zahajte dávkování, jak bylo popsáno pro výchozí doporučené zahájení podávání přípravku Denepra výše.

Zmeškaná měsíční udržovací dávka (1 měsíc až 6 týdnů)

Po zahájení se pro Denepra doporučuje injekční cyklus v délce jednoho měsíce. Pokud od posledního injekčního podání uplynulo méně než 6 týdnů, je nutno co nejdříve podat předchozí stabilizační dávku. Další injekce budou následovat v měsíčních intervalech.

Zmeškaná měsíční udržovací dávka (> 6 týdnů až 6 měsíců)

Pokud od posledního injekčního podání přípravku Denepra uplynulo více než 6 týdnů, doporučuje se následující:

Pacienti stabilizovaní dávkami 25 až 100 mg

1. co nejdříve aplikovat injekci do deltového svalu se stejnou dávkou, na které byl pacient stabilizován,
2. další injekce do deltového svalu (stejná dávka) o týden později (8. den),
3. pokračování běžného měsíčního cyklu podávání do deltového nebo gluteálního svalu s dávkou v rozmezí 25 mg až 150 mg podle pacientovy individuální snášenlivosti a/nebo účinnosti.

Pacienti stabilizovaní dávkou 150 mg

1. co nejdříve aplikovat injekci s dávkou 100 mg do deltového svalu,
2. další injekce s dávkou 100 mg do deltového svalu o týden později (8. den),
3. pokračování běžného měsíčního cyklu podávání do deltového nebo gluteálního svalu s dávkou v rozmezí 25 mg až 150 mg podle pacientovy individuální snášenlivosti a/nebo účinnosti.

Zmeškaná měsíční udržovací dávka (> 6 měsíců)

Pokud od posledního injekčního podání přípravku Denepra uplynulo více než 6 měsíců, zahajte dávkování, jak bylo popsáno pro výchozí doporučené zahájení podávání přípravku Denepra výše.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Účinnost a bezpečnost u starších pacientů ve věku > 65 let nebyly stanoveny.

Obecně je doporučené dávkování přípravku Denepra u starších pacientů s normální funkcí ledvin stejné jako u mladších dospělých pacientů s normální funkcí ledvin. Vzhledem k tomu, že u starších pacientů může být funkce ledvin snížena, může být nezbytná úprava dávkování (viz odstavec

„Porucha funkce ledvin“ níže, ve kterém naleznete doporučení pro dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin).

Porucha funkce ledvin

Přípravek Deneptra nebyl u pacientů s poruchou funkce ledvin systematicky studován (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 50 až < 80 ml/min) se doporučuje zahájit léčbu přípravkem Deneptra první den dávkou 100 mg a o týden později aplikovat dávku 75 mg. Obě aplikace se provádějí do deltového svalu. Doporučená měsíční udržovací dávka je 50 mg. Přípustné rozmezí je 25 až 100 mg podle snášenlivosti a/nebo účinnosti.

Přípravek Deneptra se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min) (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Na základě zkušeností s perorálně podávaným paliperidonem není u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater nutná úprava dávkování. Vzhledem k tomu, že účinky paliperidonu nebyly studovány u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, doporučuje se u těchto pacientů zvýšená opatrnost (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Deneptra u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Deneptra je určen pouze k intramuskulární aplikaci. Nesmí se podávat žádnou jinou cestou. Přípravek je nutno aplikovat pomalu a hluboko do deltového nebo gluteálního svalu. Každou injekci musí podávat zdravotnický pracovník. Podání musí proběhnout ve formě jediné injekce. Dávku nepodávejte v dělených injekcích.

Úvodní dávky podávané 1. a 8. den musejí být aplikovány do deltového svalu, aby se rychle dosáhlo terapeutických koncentrací (viz bod 5.2). Po podání druhé zahajovací dávky lze měsíční udržovací dávky podávat buď do deltového nebo gluteálního svalu. Přejít od aplikace do gluteálního svalu k aplikaci do deltového svalu (a naopak) je třeba zvážit v případě bolesti v místě vpichu, pokud není diskomfort v místě aplikace dobře tolerován (viz bod 4.8). Rovněž se doporučuje střídat levou a pravou stranu (viz níže).

Instrukce týkající se používání přípravku Deneptra a zacházení s ním viz příbalová informace (informace určená pro zdravotnické pracovníky).

Podání do deltového svalu

Doporučená velikost jehly pro zahajovací a udržovací podávání přípravku Deneptra do deltového svalu se určuje podle tělesné hmotnosti pacienta. U pacientů s tělesnou hmotností ≥ 90 kg se doporučuje jehla velikosti 1½ palce, 22G (35,5-39,5 mm). Pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 90 kg se doporučuje jehla s rozměry 1 palec, 23G (22,5-26,5 mm). Injekce do deltových svalů se musejí podávat střídavě do obou deltových svalů.

Podání do gluteálního svalu

Doporučená velikost jehly pro udržovací podání přípravku Deneptra do gluteálního svalu je 1½ palce, 22G (35,5-39,5 mm). Přípravek se musí podávat do zevní horní gluteální oblasti. Injekce do hýžděových svalů se musejí podávat střídavě do obou gluteálních svalů.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, risperidon nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití u pacientů ve stavu akutní agitovanosti nebo těžké psychózy

Přípravek Denepra se nesmí používat při ošetřování pacientů ve stavu akutní agitovanosti nebo těžké psychózy, kdy je okamžitě nutno dostat příznaky pod kontrolu.

Interval QT

Je-li paliperidon předepisován pacientům se známým kardiovaskulárním onemocněním nebo s rodinnou anamnézou prodloužení intervalu QT a současně s jinými léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují interval QT, je nezbytná zvýšená opatrnost.

Neuroleptický maligní syndrom

Při užívání paliperidonu byly hlášeny případy neuroleptického maligního syndromu (NMS) charakterizovaného hypertermií, svalovou rigiditou, autonomní nestabilitou, poruchou vědomí a zvýšením sérové hladiny kreatinfosfokinázy. Další klinické známky mohou zahrnovat myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní selhání ledvin. Pokud se u pacienta objeví známky nebo příznaky NMS musí se léčba paliperidonem ukončit.

Tardivní dyskineze/extrapyramidové symptomy

Léčivé přípravky s vlastnostmi antagonistů dopaminových receptorů jsou spojovány s indukcí tardivní dyskineze charakterizované rytmickými mimovolními pohyby především jazyka a/nebo obličeje. Jestliže se objeví známky a příznaky tardivní dyskineze, musí se zvážit vysazení všech antipsychotik včetně paliperidonu.

U pacientů léčených současně jak psychostimulancií (např. methylfenidát), tak paliperidonem se doporučuje opatrnost, protože při úpravě dávky jednoho nebo obou přípravků by se mohly objevit extrapyramidové symptomy. Při ukončování léčby stimulancií se doporučuje postupné snížení dávky (viz bod 4.5).

Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza

U paliperidonu byly hlášeny případy leukopenie, neutropenie a agranulocytózy. Agranulocytóza byla během postmarketingového sledování hlášena velmi vzácně (< 1/10 000 pacientů). Pacienty s anamnézou klinicky významného nízkého počtu leukocytů nebo leukopenie/neutropenie vyvolané léčivými přípravky je nutno během počátečních měsíců léčby monitorovat a při prvních známkách klinicky významného poklesu leukocytů bez jiné příčiny zvážit ukončení léčby přípravkem Denepra. U pacientů s klinicky významnou neutropenií je nutno důkladně monitorovat horečku nebo jiné známky a příznaky infekce, a pokud se takové známky či příznaky objeví, okamžitě je léčit. U pacientů s těžkou neutropenií (absolutní počet neutrofilů < 1 x 10⁹/l) je nutno léčbu přípravkem Denepra ukončit a sledovat počet leukocytů do návratu k normálu.

Hypersenzitivní reakce

U pacientů, kteří dříve tolerovali perorální risperidon nebo perorální paliperidon, byly během postmarketingového sledování vzácně hlášeny anafylaktické reakce (viz body 4.1 a 4.8).

Pokud dojde k hypersenzitivní reakci, přerušte používání přípravku Deneptra, zahajte obecná podpůrná opatření dle klinického stavu a monitorujte pacienta, dokud známky a příznaky neodezní (viz body 4.3 a 4.8).

Hyperglykemie a diabetes mellitus

Během léčby paliperidonem byly hlášeny hyperglykemie, diabetes mellitus a zhoršení již existujícího diabetu včetně diabetického kómatu a ketoacidózy. Doporučuje se klinické monitorování podle používaných pokynů pro léčbu antipsychotiky. U pacientů léčených přípravkem Deneptra je nutno monitorovat příznaky hyperglykemie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a u pacientů s diabetem mellitem je nutno pravidelně monitorovat zhoršení kontroly glykemie.

Zvyšování tělesné hmotnosti

Při používání paliperidonu bylo hlášeno významné zvýšení tělesné hmotnosti. Tělesnou hmotnost je nutno pravidelně kontrolovat.

Použití u pacientů s prolaktin-dependentními nádory

Studie tkáňových kultur naznačují, že prolaktin může u člověka stimulovat buněčný růst nádorů prsu. Ačkoliv při klinických a epidemiologických hodnoceních nebyla dosud prokázána žádná jasná spojitost s podáváním antipsychotik, doporučuje se u pacientů s příslušnou anamnézou opatrnost. Paliperidon se musí podávat pacientům s možným prolaktin-dependentním nádorovým onemocněním s opatrností.

Ortostatická hypotenze

U některých pacientů může paliperidon vzhledem ke své schopnosti blokovat alfa receptory vyvolat ortostatickou hypotenzi. Na základě souhrnných údajů ze tří placebem kontrolovaných šestitýdenních hodnocení s fixní dávkou perorálně podávaných tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním (3, 6, 9 a 12 mg) byla ortostatická hypotenze hlášena u 2,5 % pacientů léčených perorálně podávaným paliperidonem ve srovnání s 0,8 % u pacientů s placebem. U pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním (např. srdeční selhání, infarkt myokardu nebo ischemická choroba, poruchy přenosu), cerebrovaskulárním onemocněním nebo při stavech, které pacienty predisponují k hypotenzii (např. dehydratace a hypovolemie), se musí přípravek Deneptra podávat s opatrností.

Epileptické záchvaty

Přípravek Deneptra se musí podávat opatrně u pacientů s epileptickými záchvaty v anamnéze nebo při jiných stavech, kdy je potenciálně snížen práh pro vznik záchvatů.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin jsou zvýšeny plazmatické koncentrace paliperidonu, a proto je u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin doporučena úprava dávkování. Přípravek Deneptra se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min) (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) nejsou údaje k dispozici. Při podávání paliperidonu těmto pacientům se doporučuje zvýšená opatrnost.

Starší pacienti s demencí

Paliperidon nebyl hodnocen u starších pacientů s demencí. U starších pacientů s demencí a rizikovými faktory pro cévní mozkovou příhodu je nutno používat přípravek Denepra s opatrností.

Zkušenost s risperidonem uvedená dále se považuje za platnou i pro paliperidon.

Celková mortalita

V metaanalýze 17 kontrolovaných klinických hodnocení u starších pacientů s demencí, kteří byli léčeni jinými atypickými antipsychotiky včetně risperidonu, aripiprazolu, olanzapinu a kvetiapiinu, bylo ve srovnání s placebem zvýšeno riziko mortality. U pacientů léčených risperidonem byla mortalita 4 % ve srovnání s 3,1 % u pacientů, kteří užívali placebo.

Cerebrovaskulární nežádoucí účinky

V randomizovaných placebem kontrolovaných klinických hodnoceních některých atypických antipsychotik včetně risperidonu, aripiprazolu a olanzapinu bylo u populace s demencí pozorováno přibližně trojnásobné zvýšení rizika cerebrovaskulárních nežádoucích účinků. Mechanismus zvýšení tohoto rizika není znám.

Parkinsonova choroba a demence s Lewyho tělísky

Při předepisování přípravku Denepra pacientům s Parkinsonovou chorobou nebo demencí s Lewyho tělísky (DLB) musí lékaři posoudit poměr přínosů a rizik, protože u obou skupin může být zvýšeno riziko neuroleptického maligního syndromu a zvýšena citlivost vůči antipsychotikům. Takto zvýšená citlivost se může kromě extrapyramidových příznaků projevovat zmateností, otupělostí, posturální nestabilitou s častými pády.

Priapismus

U antipsychotik (včetně risperidonu) s alfa-adrenergními blokuujícími účinky byla hlášena indukce priapismu. Během postmarketingového sledování byl priapismus hlášen rovněž u perorálně užívaného paliperidonu, který je aktivním metabolitem risperidonu. Pacienty je nutno poučít, aby v případě priapismu, který nevyzimel během 4 hodin, vyhledali okamžitě lékařskou pomoc.

Regulace tělesné teploty

Antipsychotickým léčivým přípravkům je přisuzováno narušení schopnosti organismu snižovat teplotu tělesného jádra. Při předepisování přípravku Denepra musí být věnována odpovídající pozornost pacientům vystaveným podmínkám, které mohou přispívat ke zvýšení teploty tělesného jádra, např. namáhavému cvičení, vystavení vlivu extrémní teploty, současnému užívání léčivých přípravků s anticholinergním účinkem nebo dehydratovaným pacientům.

Žilní tromboembolismus

U antipsychotik byly hlášeny případy žilní tromboembolismus (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky se často objevují získané rizikové faktory pro VTE, je nutno před zahájením léčby přípravkem Denepra a během léčby tímto přípravkem identifikovat všechny možné rizikové faktory VTE a přijmout preventivní opatření.

Antiemetický účinek

V předklinických studiích s paliperidonem byl pozorován antiemetický účinek. Pokud se tento účinek vyskytne u člověka, může maskovat známky a příznaky předávkování některými léčivými přípravky nebo stavy, jako je střevní obstrukce, Reyův syndrom a mozkový nádor.

Podání

Dbejte, aby nedošlo k nechtěné aplikaci přípravku Denepra do krevní cévy.

Peroperační syndrom vlající duhovky

U pacientů léčených přípravky s alfa 1a-adrenergním antagonistickým účinkem, jako je paliperidon, byl pozorován během operací katarakty peroperační syndrom vlající duhovky (intraoperative floppy iris syndrome, IFIS), (viz bod 4.8).

IFIS může zvýšit riziko očních komplikací v průběhu operace a po ní. Před operací má být oční chirurg informován o užívání léčivých přípravků s alfa 1a-adrenergním antagonistickým účinkem v současnosti anebo v minulosti. Potenciální přínos ukončení léčby alfa1-blokátorem před operací katarakty nebyl stanoven a musí být zvážen proti riziku ukončení léčby antipsychotiky.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 12 mg polysorbátu 20 v jednom ml injekčního paliperidonu. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Opatrnost se doporučuje při předepisování přípravku Denepra současně s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, např. antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) a antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol), některá antihistaminika, některá jiná antipsychotika a některá antimalarika (např. meflochin). Tento seznam je informativní a není úplný.

Možný účinek přípravku Denepra na jiné léčivé přípravky

Nepředpokládá se, že by paliperidon vyvolával klinicky důležité farmakokinetické interakce s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány izoenzymy cytochromu P-450.

Vzhledem k primárním účinkům paliperidonu na centrální nervový systém (CNS) (viz bod 4.8) se musí přípravek Denepra předepisovat s opatrností v kombinaci s jinými centrálně působícími léčivými přípravky, např. anxiolytiky, většinou antipsychotik, hypnotiky, opioidy atd. nebo alkoholem.

Paliperidon může antagonizovat účinky levodopy a jiných dopaminových agonistů. Pokud je tato kombinace považována za nezbytnou, především v pozdním stadiu Parkinsonovy choroby, musí se předepisovat nejnižší účinné dávky jednotlivých léčivých přípravků.

Vzhledem k možnosti indukce ortostatické hypotenze (viz bod 4.4) může být při podávání přípravku Denepra spolu s léčivými látkami, které mají tento potenciál, např. jiná antipsychotika, tricyklická antidepresiva, pozorován aditivní účinek.

Opatrnost se doporučuje při podávání paliperidonu v kombinaci s jinými léčivými přípravky, o kterých je známo, že snižují práh pro vznik záchvatů (např. fenothiaziny nebo butyrofenony, tricyklická antidepresiva nebo SSRI, tramadol, meflochin atd.).

Současné perorální podávání tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním v ustáleném stavu (12 mg jednou denně) s tabletami heminatium-valproátu s prodlouženým uvolňováním (500 mg až 2 000 mg jednou denně) neprokázalo vliv na farmakokinetiku valproátu v ustáleném stavu.

Studie interakcí mezi paliperidonem a lithiem nebyly provedeny. Výskyt farmakokinetické interakce však není pravděpodobný.

Možný účinek jiných léčivých přípravků na přípravek Denepra

Studie *in vitro* naznačují, že CYP2D6 a CYP3A4 mohou zasahovat v minimálním rozsahu do metabolismu paliperidonu, neexistují však *in vitro* ani *in vivo* náznaky, při kterých by tyto izoenzymy hrály významnou roli v metabolismu paliperidonu. Současné perorální podávání paliperidonu s paroxetinem, silným inhibitorem CYP2D6, nevykázalo žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku paliperidonu.

Společné podávání perorálního paliperidonu s prodlouženým uvolňováním jednou denně s karbamazepinem v dávce 200 mg dvakrát denně způsobilo pokles průměrné hodnoty C_{max} v rovnovážném stavu a AUC paliperidonu přibližně o 37 %. Tento pokles je do velké míry způsoben 35% vzestupem renální clearance paliperidonu, pravděpodobně v důsledku indukce renálního P-gp karbamazepinem. Malý pokles množství nezměněné léčivé látky vyloučené močí naznačuje, že během společného podávání s karbamazepinem došlo pouze k malému ovlivnění metabolismu prostřednictvím CYP nebo biologické dostupnosti paliperidonu. Větší pokles koncentrací paliperidonu v plazmě by se mohl objevit při vyšších dávkách karbamazepinu. Při zahájení léčby karbamazepinem je nutno přehodnotit dávkování přípravku Denepra a je-li to nutné, zvýšit dávku. Naopak při ukončení podávání karbamazepinu je nutno přehodnotit dávkování přípravku Denepra a dávku případně snížit.

Společné podání jednorázové dávky tablet perorálního paliperidonu v dávce 12 mg s prodlouženým uvolňováním s tabletami heminatium-valproátu s prodlouženým uvolňováním (dvě 500mg tablety jednou denně) způsobilo pravděpodobně v důsledku zvýšené perorální absorpce zvýšení hodnot C_{max} a AUC paliperidonu přibližně o 50 %. Vzhledem k tomu, že nebyl pozorován účinek na systémovou clearance, neočekává se klinicky významná interakce mezi tabletami heminatium-valproátu s prodlouženým uvolňováním a intramuskulární injekcí přípravku Denepra. Tato interakce nebyla u injekční suspenze paliperidonu s prodlouženým uvolňováním studována.

Současné podávání přípravku Denepra s risperidonem nebo perorálním paliperidonem

Protože je paliperidon hlavní aktivní metabolit risperidonu, vyžaduje dlouhodobé současné podávání přípravku Denepra s risperidonem nebo perorálním paliperidonem opatrnost. Údaje o bezpečnosti týkající se současného podávání paliperidonu s dalšími antipsychotiky jsou omezené.

Současné podávání přípravku Denepra s psychostimulancii

Kombinované používání psychostimulancií (např. methylfenidátu) s paliperidonem může při úpravě dávky jednoho nebo obou přípravků vést k extrapyramidovým symptomům (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O užívání paliperidonu v průběhu těhotenství nejsou k dispozici dostatečné údaje. Intramuskulárně podávaný paliperidon-palmitát a perorálně podávaný paliperidon nebyly ve studiích na zvířatech teratogenní, ale byly pozorovány jiné typy reprodukční toxicity (viz bod 5.3). U novorozenců, kteří byli vystaveni paliperidonu během třetího trimestru těhotenství, existuje riziko výskytu nežádoucích účinků zahrnujících extrapyramidové a/nebo abstinenční příznaky, které se mohou po porodu lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, dechové tísně nebo potíží při kojení. Novorozenci proto musejí být pečlivě sledováni. Přípravek Denepra se nesmí podávat během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné.

Kojení

Paliperidon je vylučován do mateřského mléka v takové míře, že při podávání terapeutických dávek kojícím matkám je účinek na kojenče pravděpodobný. Přípravek Denepra se proto nemá při kojení používat.

Fertilita

Při neklinických studiích nebyly pozorovány žádné relevantní účinky.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Paliperidon vzhledem k možnému vlivu na nervový systém a zrak, jako je například sedace, somnolence, synkopa, rozmazané vidění (viz bod 4.8) může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Z tohoto důvodu je nutné pacientům doporučit, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud nebude známa jejich individuální citlivost na přípravek Denepra.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických hodnoceních byly insomnie, bolest hlavy, anxieta, infekce horních cest dýchacích, reakce v místě vpichu, parkinsonismus, zvýšení tělesné hmotnosti, akatizie, agitovanost, sedace/somnolence, nauzea, zácpa, závrať, muskuloskeletální bolest, tachykardie, tremor, bolest břicha, zvracení, průjem, únava a dystonie. Závislost na dávce vykazovala z výše uvedených nežádoucích účinků akatizie a sedace/somnolence.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Dále jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky, které byly hlášeny u paliperidonu, podle frekvence stanovené na základě klinických hodnocení s paliperidon-palmitátem. Používají se následující označení a četnosti: *velmi časté* ($\geq 1/10$); *časté* ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); *méně časté* ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); *vzácné* ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); *velmi vzácné* ($< 1/10\ 000$); a *není známo* (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky				
	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo ^a
Infekce a infestace		infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, chřipka	pneumonie, bronchitida, infekce dýchacích cest, sinusitida, cystitida, infekce ucha, tonsilitida, onychomykóza, flegmóna (celulitida), subkutánní absces	infekce oka, akrodermatitida	
Poruchy krve a lymfatického systému			snížení počtu leukocytů, anemie	neutropenie, trombocytopenie, zvýšení počtu eosinofilů	agranulocytóza

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky				
	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo ^a
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita		anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy		hyperprolaktinemie ^b		nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu, přítomnost glukózy v moči	
Poruchy metabolismu a výživy		hyperglykemie, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti, snížení chuti k jídlu	diabetes mellitus ^d , hyperinsulinemie, zvýšení chuti k jídlu, anorexie, zvýšení hladiny triacylglycerolů v krvi, zvýšení hladiny cholesterolu v krvi	diabetická ketoacidóza, hypoglykemie, polydipsie	intoxikace vodou
Psychiatrické poruchy	insomnie ^e	agitovanost, deprese, úzkost	poruchy spánku, mánie, snížení libida, nervozita, noční můry	katatonie, stav zmatenosti, somnambulismus, otupělost, anorgasmie	porucha příjmu potravy spojená se spánkem
Poruchy nervového systému		parkinsonismus ^c , akatázie ^c , sedace/somnolence, dystonie ^c , závrať, dyskineze ^c , tremor, bolest hlavy	tardivní dyskineze, synkopa, psychomotorická hyperaktivita, posturální závrať, porucha pozornosti, dysartrie, dysgeuzie, hypestezie, parestezie	neuroleptický maligní syndrom, cerebrální ischemie, neodpovídání na podněty, ztráta vědomí, porucha vědomí, konvulze ^c , porucha rovnováhy, abnormální koordinace, titubace hlavy	diabetické kóma
Poruchy oka			rozmazané vidění, zánět spojivek, suché oko	glaukom, porucha hybnosti očí, protáčení očí, fotofobie, zvýšení	syndrom vřející duhovky (peroperační)

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky				
	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo ^a
				tvorby slz, překrvení oka	
Poruchy ucha a labyrintu			vertigo, tinitus, bolest ucha		
Srdeční poruchy		tachykardie	atrioventrikulární blokáda, poruchy vedení vzruchů, prodloužení QT na EKG, syndrom posturální ortostatické tachykardie, bradykardie, abnormální EKG, palpitace	atriální fibrilace, sinusová arytmie	
Cévní poruchy		hypertenze	hypotenze, ortostatická hypotenze	plicní embolie, žilní trombóza, návaly	ischemie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel, nazální kongesce	dyspnoe, faryngolaryngeální bolest, epistaxe	syndrom spánkové apnoe, plicní kongesce, kongesce dýchacích cest, šelesty, sípání	hyperventila ce, aspirační pneumonie, dysfonie
Gastrointesti nální poruchy		bolest břicha, zvracení, nauzea, zácpa, průjem, dyspepsie, bolest zubu	břišní diskomfort, gastroenteritida, dysfagie, sucho v ústech, flatulence	pankreatitida, střevní obstrukce, otok jazyka, inkontinence stolice, fekalom, cheilitida	ileus
Poruchy jater a žlučových cest		zvýšení aminotransferáz	zvýšení gamaglutamyltransf erázy, zvýšení hladin jaterních enzymů		žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně			kopřivka, pruritus, vyrážka, alopecie, ekzém, suchá kůže, erytém, akné	poléková vyrážka, hyperkeratóza , seboroická dermatitida, lupy	Stevensův- Johnsonův syndrom/tox ická epidermální nekrolýza, angioedém, změna zbarvení kůže

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky				
	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo ^a
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Muskuloskeletá lní bolest, bolest zad, artralgie	zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, svalové spasmy, ztuhlost kloubu, svalová slabost	rhabdomyolý za, otok kloubů	abnormální držení těla
Poruchy ledvin a močových cest			inkontinence moči, polakisurie, dysurie	retence moči	
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím					syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)
Poruchy reprodukčníh o systému a prsu		amenorea	erektilní dysfunkce, porucha ejakulace, porucha menstruace ^e , gynekomastie, galaktorea, sexuální dysfunkce, bolest prsu	priapismus, prsni diskomfort, pocit plnosti prsů, zvětšení prsů, vaginální výtok	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		pyrexie, astenie, únava, reakce v místě injekce	otok obličeje, otok ^e , zvýšení tělesné teploty, abnormální chůze, bolest na hrudi, hrudní diskomfort, malátnost, indurace	hypotermie, zimnice, žízeň, abstinenční příznaky, absces v místě injekce, flegmóna (celulitida) v místě injekce, cysta v místě injekce, hematom v místě injekce	snížení tělesné teploty, nekróza v místě injekce, vřed v místě injekce
Poranění, otravy a procedurální komplikace			pád		

^a Četnost nežádoucích účinků je označena jako „není známo“, protože nebyly pozorovány v klinických studiích s paliperidon-palmitátem. Byly odvozeny buď ze spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh a četnost nebylo možné stanovit, nebo byly odvozeny z údajů z klinických studií s risperidonem (jakékoli lékové formy) nebo perorálním paliperidonem a/nebo hlášení po uvedení přípravku na trh.

^b Viz „Hyperprolaktinemie“ níže.

^c Viz „Extrapyramidové příznaky“ níže.

^d V placebem kontrolovaných studiích byl u pacientů léčených paliperidonem hlášen diabetes mellitus u 0,32 % pacientů, oproti 0,39 % ve skupině s placebem. Celková incidence ze všech klinických studií u všech pacientů léčených paliperidonem byla 0,65 %.

^e **Insomnie zahrnuje:** problémy s usínáním, střední insomnie; **Konvulze zahrnují:** konvulze typu grand mal; **Otok zahrnuje:** generalizovaný otok, periferní otok, hydrostatický intersticiální edém; **Menstruační obtíže zahrnují:** opoždění menstruace, nepravidelnou menstruaci, oligomenorheu.

Nežádoucí účinky pozorované u lékových forem s risperidonem

Paliperidon je aktivním metabolitem risperidonu, proto se profily nežádoucích účinků obou látek (včetně perorálních a injekčních lékových forem) prolínají.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Anafylaktické reakce

Vzácně byly zaznamenány případy anafylaktické reakce po injekci paliperidonu, které byly hlášeny během postmarketingového sledování u pacientů, kteří dříve tolerovali perorální risperidon nebo perorální paliperidon (viz bod 4.4).

Reakce v místě vpichu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem souvisejícím s místem vpichu byla bolest. Většina těchto účinků byla hlášena jako lehké až středně těžké. Hodnocení bolesti v místě vpichu u pacientů prováděné pomocí vizuální analogové škály vykazovalo tendenci poklesu četnosti a intenzity bolesti v čase ve všech hodnoceních s paliperidonem fáze 2 a 3. Injekce do deltového svalu byly vnímány jako mírně bolestivější než injekce podávané do gluteálního svalu. Ostatní reakce v místě vpichu měly většinou mírnou intenzitu a zahrnovaly induraci (časté), svědění (méně časté) a tvorbu uzlíků (vzácné).

Extrapyramidové symptomy (EPS)

EPS zahrnuje souhrnnou analýzu z následujících termínů: parkinsonismus (zahrnuje hypersekreci slin, muskuloskeletální ztuhlost, parkinsonismus, slinění, rigiditu „ozubeného kola“, bradykinezi, hypokinezi, maskovitý obličej, svalové napětí, akinezi, ztuhlost šíje, svalovou rigiditu, parkinsonickou chůzi, abnormální glabelární reflex, parkinsonický klidový tremor); akatizie (zahrnuje akatizii, neklid, hyperkinezi a syndrom neklidných nohou); dyskineze (dyskineze, svalové záškuby, choreoatetóza, atetóza a myoklonus); dystonie (zahrnuje dystonii, hypertonii, tortikolis, mimovolní svalové stahy, svalové kontraktury, blefarospasmus, okulogyrii, paralýzu jazyka, spasmus obličeje, laryngospasmus, myotonii, opistotonus, orofaryngeální spasmus, pleurotonus, spasmus jazyka a trismus) a tremor. Je nutno si uvědomit, že bylo zahrnuto širší spektrum příznaků, které nemusejí mít nutně extrapyramidový původ.

Zvýšení tělesné hmotnosti

V třináctitýdenním hodnocení zahrnujícím úvodní dávkování 150 mg část pacientů s abnormálním zvýšením tělesné hmotnosti $\geq 7\%$ vykazovala trend související s dávkou, kdy incidence ve skupině užívající placebo byla 5 % ve srovnání s incidencemi 6 %, 8 % a 13 % ve skupinách s paliperidonem v dávkách 25 mg, 100 mg, resp. 150 mg.

V průběhu 33týdenního otevřeného přechodového/udržovacího období dlouhodobého hodnocení prevence recidivy toto kritérium (nárůst tělesné hmotnosti $\geq 7\%$ od fáze dvojitého zaslepení k cílovému parametru) splnilo 12 % pacientů léčených paliperidonem; průměrná hodnota změny tělesné hmotnosti vzhledem k výchozí hodnotě otevřeného období byla +0,7 (4,79) kg.

Hyperprolaktinemie

Při klinických hodnoceních bylo pozorováno zvýšení mediánu sérového prolaktinu u pacientů obou pohlaví používajících paliperidon. Nežádoucí účinky, které mohou naznačovat zvýšení hladin prolaktinu (např. amenorea, galaktorea, menstruační poruchy, gynekomastie), byly hlášeny celkem u méně než 1 % pacientů.

Skupinové účinky

Během léčby antipsychotiky se mohou vyskytnout prodloužení intervalu QT, komorové arytmie (fibrilace komor, komorová tachykardie), náhlá neobjasněná smrt, srdeční zástava a torsade de pointes.

U antipsychotik byly hlášeny případy žilní tromboembolie, včetně plicní embolie a případů hluboké žilní trombózy (frekvence není známa).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Symptomy

Všeobecně jsou očekávané známky a příznaky důsledkem vystupňování známých farmakologických účinků paliperidonu, tj. ospalost a sedace, tachykardie a hypotenze, prodloužení intervalu QT a extrapyramidové symptomy. Torsade de pointes a fibrilace komor byly hlášeny u pacienta při předávkování perorálně podávaným paliperidonem. V případě akutního předávkování je nutné vzít v úvahu možnost zahrnutí více léčivých přípravků.

Léčba

Při stanovování potřeb léčby a uzdravení je zapotřebí přihlížet k prodlouženému uvolňování léčivého přípravku a k dlouhému poločasů vylučování paliperidonu. Specifické antidotum paliperidonu není k dispozici. Je nutno provádět celková podpurná opatření, tj. zajištění a udržování průchodnosti dýchacích cest a zajištění odpovídající oxygenace a ventilace.

Okamžitě je třeba zahájit monitorování srdečních funkcí, včetně kontinuálního sledování elektrokardiogramu z důvodu možných arytmií. Hypotenze a cirkulační kolaps se mají léčit odpovídajícím způsobem jako je intravenózní podání tekutin a/nebo sympatomimetik. V případě závažných extrapyramidových symptomů se mají podávat anticholinergika. Pečlivé sledování a monitorování má pokračovat až do pacientova uzdravení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptika, jiná antipsychotika, ATC kód: N05AX13

Přípravek Denepra obsahuje racemickou směs (+) a (-) paliperidonu.

Mechanismus účinku

Paliperidon je selektivní blokátor monoaminových účinků, jehož farmakologické vlastnosti jsou odlišné od tradičních neuroleptik. Paliperidon se silně váže na serotonergní 5-HT₂ receptory a dopaminergní D₂ receptory. Paliperidon také blokuje alfa 1-adrenergní receptory a v menším rozsahu rovněž H₁-histaminergní a alfa 2-adrenergní receptory. Farmakologická účinnost (+) a (-) enantiomerů paliperidonu je kvalitativně i kvantitativně podobná.

Paliperidon se neváže na cholinergní receptory. Přestože je paliperidon silným D₂-antagonistou, o kterých se předpokládá, že zmírňují pozitivní příznaky schizofrenie, působí méně katalepticky a snižuje motorické funkce v menším rozsahu než tradiční neuroleptika. Dominující centrální serotoninový antagonismus může snížit tendenci paliperidonu vyvolat extrapyramidové nežádoucí účinky.

Klinická účinnost

Akutní léčba schizofrenie

Účinnost paliperidonu při akutní léčbě schizofrenie byla stanovena ve čtyřech krátkodobých (jedno 9týdenní a tři 13týdenní) dvojitě zaslepených randomizovaných placebem kontrolovaných hodnoceních s fixními dávkami u dospělých pacientů s akutní recidivou, kteří splnili kritéria DSM-IV pro schizofrenii. Fixní dávky paliperidonu byly při těchto hodnoceních podávány ve dnech 1, 8 a 36 u 9týdenního hodnocení a v případě 13týdenních hodnocení navíc v den 64. Při akutní léčbě schizofrenie paliperidonem nebyla potřeba žádná další perorální suplementace antipsychotiky. Primární cílový parametr účinnosti byl definován jako snížení celkového skóre na stupnici pozitivních a negativních syndromů (PANSS), jak je uvedeno v následující tabulce. PANSS je validovaný vícepoložkový systém obsahující pět faktorů pro hodnocení pozitivních příznaků, negativních příznaků, dezorganizovaného myšlení, nekontrolované hostility/vzrušení a úzkosti/deprese. Fungování bylo hodnoceno pomocí stupnice osobní a sociální dovednosti (personal and social performance, PSP). PSP je validovaná stupnice určená pro hodnocení klinickým lékařem, která slouží k měření osobního a sociálního fungování ve čtyřech oblastech: společensky užitečné činnosti (práce a studium), osobní a společenské vztahy, sebeobsluha a rušivé a agresivní chování.

Při 13týdenním hodnocení (n = 636) porovnávajícím tři fixní dávky paliperidonu (úvodní injekce 150 mg do deltového svalu, po které následovaly tři dávky do gluteálního nebo deltového svalu v množství 25 mg/4 týdny, 100 mg/4 týdny nebo 150 mg/4 týdny) s placebem, vykázaly všechny tři dávky paliperidonu superioritu v porovnání s placebem při zvyšování celkového skóre PANSS. V tomto hodnocení byla u léčebné skupiny 100 mg/4 týdny a 150 mg/4 týdny, avšak nikoliv u skupiny 25 mg/4 týdny, prokázána statistická superiorita v porovnání s placebem s ohledem na skóre PSP. Tyto výsledky potvrzují účinnost během celého trvání léčby a zlepšení hodnoty PANSS, které bylo pozorováno již od 4. dne s významným oddělením od placeba ve skupinách s dávkami 25 mg a 150 mg paliperidonu do 8. dne.

Výsledky dalších hodnocení poskytly statisticky významné výsledky ve prospěch paliperidonu s výjimkou 50mg dávky v jednom hodnocení (viz tabulka níže).

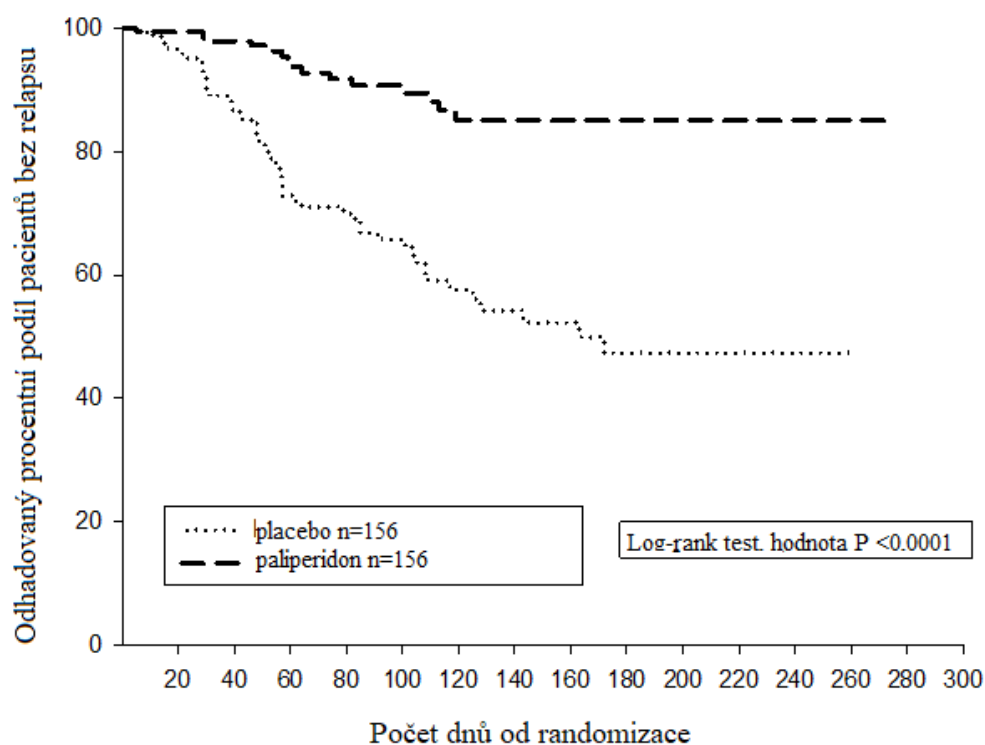
Celkové skóre stupnice pro pozitivní a negativní syndromy schizofrenie (PANSS) - změna od výchozích hodnot k cílové hodnotě - LOCF v hodnoceních R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 a R092670-PSY-3007: Soubor analýzy primární účinnosti					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Průměrná výchozí hodnota (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Průměrná změny (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
Průměrná výchozí hodnota (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Průměrná hodnota změny (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	
Průměrná výchozí hodnota (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Průměrná hodnota změny (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	—
Průměrná výchozí hodnota (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Průměrná hodnota změny (SD)	6,2 (18,25)		-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	
p-hodnota (vs. placebo)	—		0,001	< 0,0001	

* U hodnocení R092670-PSY-3007 byla všem pacientům ve skupinách léčených paliperidonem podána 1. den úvodní dávka 150 mg, po které následovala předepsaná dávka.

Poznámka: Negativní změna skóre signalizuje zlepšení.

Udržovací léčba příznaků a oddálení relapsu schizofrenie

Účinnost paliperidonu při udržovací léčbě projevů a oddálení relapsu schizofrenie byla stanovena pomocí dlouhodobějšího placebem kontrolovaného dvojitě zaslepeného hodnocení s flexibilní dávkou, kterého se účastnilo 849 dospělých pacientů v produktivním věku splňujících kritéria DSM-IV pro schizofrenii. Toto hodnocení zahrnovalo 33týdenní fázi otevřené akutní léčby a stabilizace, po které následovala fáze randomizace ve dvojitě zaslepeném uspořádání kontrolovaná placebem pro sledování relapsu a 52týdenní otevřené období pokračovací léčby. Při tomto hodnocení byl paliperidon podáván měsíčně v dávkách 25, 50, 75 a 100 mg. Dávka 75 mg byla povolena pouze pro 52týdenní otevřenou pokračovací léčbu. Pacientům byly na počátku podávány flexibilní dávky (25-100 mg) paliperidonu během 9týdenního přechodového období, po kterém následovalo udržovací období v délce 24 týdnů, kdy se u pacientů požadovalo skóre PANSS ≤ 75 . Úpravy dávkování byly povoleny pouze během prvních 12 týdnů udržovacího období. Celkem 410 stabilizovaných pacientů bylo randomizováno buď do skupiny s paliperidonem [medián doby trvání 171 dnů (rozmezí 1 až 407 dnů)] nebo do skupiny s placebem [medián doby trvání 105 dnů (rozmezí 8 až 441 dnů)], a to až do doby, než se u nich objevily příznaky relapsu schizofrenie v dvojitě zaslepeném období s proměnlivým trváním. Hodnocení bylo předčasně ukončeno z důvodu účinnosti, kdy byla prokázána významně delší doba do relapsu ($p < 0,0001$, obrázek 1) u pacientů léčených paliperidonem ve srovnání s placebem (poměr rizik=4,32; 95% interval spolehlivosti (CI): 2,4-7,7).



Obrázek 1: Kaplanův-Meierův graf času do relapsu – Interim analýza (soubor interim analýzy ITT (intent-to-treat))

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s paliperidonom u všech podskupin pediatrické populace u schizofrenie. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Paliperidon-palmitát je prolečivo paliperidonu, ester kyseliny palmitové. Vzhledem k mimořádně nízké rozpustnosti ve vodě se po intramuskulárním injekčním podání paliperidon-palmitát pomalu rozpouští a poté je hydrolyzován na paliperidon a absorbován do systémového oběhu. Po intramuskulárním podání jednorázové dávky se plazmatické koncentrace paliperidonu postupně zvyšují a vrcholových plazmatických koncentrací je dosaženo za střední dobu T_{max} v délce 13 dnů. Uvolňování léčivé látky začíná již 1. den a trvá nejméně 4 měsíce.

Při intramuskulárním podání jednorázových dávek (25-150 mg) do deltového svalu byla pozorována průměrně o 28 % vyšší hodnota C_{max} ve srovnání s injekčním podáním do gluteálního svalu. Dvě inicializační intramuskulární injekční podání 150 mg 1. den a 100 mg 8. den pomáhají rychle dosáhnout terapeutických koncentrací. Profil uvolňování a režim dávkování paliperidonu zaručuje setrvalé terapeutické koncentrace. Celková expozice paliperidonu po podání paliperidonu byla úměrná dávce v dávkovém rozmezí 25-150 mg a méně úměrná dávce pro C_{max} při dávkách překračujících 50 mg. Průměrná hodnota poměru mezi vrcholem (peak)/nejnižším bodem (trough) v rovnovážném stavu pro dávku 100 mg paliperidonu byla 1,8 po podání do gluteálního svalu a 2,2 po podání do deltového svalu. Medián zdánlivého poločasu paliperidonu po podání paliperidonu v dávkovém rozmezí 25-150 mg se pohyboval mezi 25 a 49 dny.

Absolutní biologická dostupnost paliperidon-palmitátu po podání paliperidonu je 100 %.

Po podání paliperidon-palmitátu se vzájemně přeměňují (+) a (-) enantiomery paliperidonu a dosahuje se poměru AUC (+) k (-) přibližně 1,6-1,8.

Vazba na plazmatické bílkoviny racemického paliperidonu je 74 %.

Biotransformace a eliminace

Týden po podání jednorázové perorální dávky 1 mg 14C-paliperidonu s okamžitým uvolňováním bylo vyloučeno 59 % podané dávky v nezměněné formě do moče, což ukazuje na to, že paliperidon není výrazně metabolizován játry. Přibližně 80 % z podané radioaktivity bylo nalezeno v moči a 11 % ve stolici. *In vivo* byly identifikovány čtyři způsoby metabolismu, ale žádný neznamenal více než 6,5 % z podané dávky: dealkylace, hydroxylace, dehydrogenace a štěpení benzisoxazolu. I když studie *in vitro* naznačovaly úlohu CYP2D6 a CYP3A4 v metabolismu paliperidonu, nebyly získány žádné důkazy *in vivo*, že se tyto izoenzymy významně podílejí na metabolismu paliperidonu. Populační farmakokinetické analýzy neprokázaly znatelný rozdíl zdánlivé clearance perorálně podaného paliperidonu mezi rychlými a pomalými metabolizátory substrátů CYP2D6. Ve studiích *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy bylo prokázáno, že paliperidon neinhibuje významným způsobem metabolismus přípravků, které jsou metabolizovány izoenzymy cytochromu P450, zahrnujícími CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a CYP3A5.

Studie *in vitro* prokázaly, že paliperidon je substrátem P-glykoproteinu a ve vysokých koncentracích je jeho slabým inhibitorem. Údaje *in vivo* nejsou k dispozici a klinický význam není znám.

Porovnání injekčního paliperidon-palmitátu s dlouhodobým účinkem s perorálním paliperidonem s prodlouženým uvolňováním

Injekční suspenze paliperidonu s prodlouženým uvolňováním je koncipována tak, aby dodávala paliperidon v průběhu jednoho měsíce, zatímco perorálně podávaný paliperidon s prodlouženým uvolňováním se podává každodenně. Zahajovací režim pro injekční suspenzi paliperidonu s prodlouženým uvolňováním (150 mg/100 mg do deltového svalu 1. dne/8. dne) je koncipován tak, aby bylo rychle dosaženo rovnovážných koncentrací paliperidonu při zahajování léčby bez užívání perorální suplementace.

Obecně se celkové výchozí plazmatické hladiny při použití injekční suspenze paliperidonu s prodlouženým uvolňováním pohybovaly v expozičním rozsahu, který byl pozorován u perorálně podávaného paliperidonu s prodlouženým uvolňováním v dávkách 6-12 mg. Prostřednictvím zahajovacího režimu pro injekční suspenzi paliperidonu s prodlouženým uvolňováním bylo možno u pacientů zachovat hodnotu v rozmezí expozice, která platí pro perorálně podávaný paliperidon s prodlouženým uvolňováním v dávkách 6-12 mg, a to i ve dnech snížené koncentrace před podáním další dávky (8. den a 36. den). Vzhledem k rozdílu ve středních farmakokinetických profilech těchto dvou léčivých přípravků je při přímém srovnávání jejich farmakokinetických vlastností nezbytná zvýšená opatrnost.

Porucha funkce jater

Paliperidon není významně metabolizován v játrech. Ačkoliv nebyla injekční suspenze paliperidonu s prodlouženým uvolňováním studována u pacientů s poruchou funkce jater, u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není požadována úprava dávkování. Ve studii s perorálním paliperidonem u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pugh) byly plazmatické koncentrace volného paliperidonu podobné jako u zdravých jedinců. Paliperidon nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s různými stupni funkce ledvin byla studována eliminace jednorázové perorální dávky paliperidonu ve formě 3mg tablety s prodlouženým uvolňováním. Vylučování paliperidonu klesalo se snižující se odhadovanou hodnotou clearance kreatininu. Celková clearance paliperidonu byla snížena průměrně o 32 % u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin ($CrCl = 50$ až < 80 ml/min), o 64 % u středně těžké poruchy funkce ledvin ($CrCl = 30$ až < 50 ml/min) a o 71 % u těžké poruchy funkce ledvin ($CrCl = 10$ až < 30 ml/min), což odpovídá průměrně 1,5-, 2,6-, resp. 4,8násobnému zvýšení expozice (AUC_{inf}) ve srovnání se zdravými jedinci. Na základě omezeného počtu pozorování prováděných s injekční suspenzí paliperidonu s prodlouženým uvolňováním u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin a farmakokinetických simulací se doporučuje snížení dávky (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza neprokázala žádné rozdíly ve farmakokinetice související s věkem.

Index tělesné hmotnosti (BMI)/tělesná hmotnost

Farmakokinetická hodnocení paliperidon-palmitátu prokázala poněkud nižší (10-20 %) plazmatické koncentrace paliperidonu u pacientů s nadváhou nebo u obézních pacientů ve srovnání s pacienty s normální tělesnou hmotností (viz bod 4.2).

Rasa

Populační farmakokinetická analýza údajů z hodnocení perorálně podávaného paliperidonu neprokázala rasově závislé rozdíly ve farmakokinetice paliperidonu po podání injekční suspenze paliperidonu s prodlouženým uvolňováním.

Pohlaví

Mezi muži a ženami nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly.

Vliv kouření

Na základě studií *in vitro* s lidskými jaterními enzymy není paliperidon substrátem pro CYP1A2; kouření by proto nemělo mít vliv na farmakokinetiku paliperidonu. Vliv kouření na farmakokinetiku paliperidonu nebyl u injekční suspenze paliperidonu s prodlouženým uvolňováním studován. Populační farmakokinetická analýza založená na údajích získaných pro perorálně podávané tablety paliperidonu s prodlouženým uvolňováním prokázala mírné snížení expozice paliperidonu u kuřáků v porovnání s nekuřáky. Tento rozdíl se však nejeví jako klinicky významný.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity po opakovaném intramuskulárním injekčním podání paliperidon-palmitátu (1měsíční léková forma) a perorálním podání paliperidonu potkanům a psům prokázaly hlavně farmakologické účinky, jako je sedace, a účinky zprostředkované prolaktinem na mléčnou žlázu a genitálie. U zvířat, kterým byl podán paliperidon-palmitát, byla v místě vpichu intramuskulární injekce pozorována zánětlivá reakce. Příležitostně došlo k tvorbě abscesu.

Ve studiích reprodukční toxicity s perorálně podávaným risperidonem u potkanů, který je u potkanů a člověka rychle konvertován na paliperidon, bylo pozorováno snížení porodní hmotnosti a přežití mláďat. Při intramuskulárním podávání paliperidon-palmitátu březím potkanům až do nejvyšší dávky (160 mg/kg/den), což odpovídá 4,1násobku hladiny expozice u člověka při nejvyšší doporučené dávce

150 mg, nebyla pozorována embryotoxicita ani malformace. Ostatní antagonisté dopaminu, pokud jsou podávány březím zvířatům, měly negativní účinky na učení a motorický vývoj mláďat.

Paliperidon-palmitát ani paliperidon nebyly genotoxické. Ve studiích kancerogenity po perorálním podání risperidonu potkanům a myším bylo pozorováno zvýšení adenomů hypofýzy (myši), endokrinních adenomů pankreatu (potkani) a adenomů mléčné žlázy (oba zvířecí druhy). Kancerogenní potenciál paliperidon-palmitátu podávaného intramuskulárně byl hodnocen na potkanech. U samic potkanů došlo při dávce 10, 30 a 60 mg/kg/měsíc ke statisticky významnému zvýšení adenokarcinomů mléčné žlázy. U samců potkanů se prokázalo statisticky významné zvýšení adenomů a karcinomů mléčné žlázy při dávce 30 a 60 mg/kg/měsíc, což odpovídá 1,2- resp. 2,2násobku úrovně expozice při nejvyšší dávce 150 mg doporučené pro člověka. Tyto nádory mohou souviset s prodlouženým dopaminovým D2 antagonismem a hyperprolaktinemií. Význam nálezů těchto nádorů u hlodavců není z hlediska rizika pro člověka znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 20
Makrogol
Monohydrát kyseliny citronové
Hydrogenfosforečnan sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněná injekční stříkačka (čirého sklo, třída I) s pístovou pryžovou zátkou, zpětným uzávěrem a krytem hrotu (brombutylová pryž), s 22G 1½palcovou bezpečnostní jehlou (35,5-39,5 mm) a 23G 1palcovou bezpečnostní jehlou (22,5-26,5 mm).

Velikost balení:

Balení obsahuje 1 předplněnou injekční stříkačku a 2 jehly.

Balení pro zahájení léčby

- 1 balení přípravku Denepa 150 mg: 1 předplněná injekční stříkačka a 2 jehly (podává se 1. den léčby).
- 1 balení přípravku Denepa 100 mg: 1 předplněná injekční stříkačka a 2 jehly (podává se 8. den léčby).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Piktova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Denepra 50 mg:	68/027/23-C
Denepra 75 mg:	68/028/23-C
Denepra 100 mg:	68/029/23-C
Denepra 150 mg:	68/030/23-C

Balení pro zahájení léčby

Denepra 150 mg a Denepra 100 mg: 68/031/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 10. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 10. 2025