

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Paliperidon Teva 25 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním  
Paliperidon Teva 50 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním  
Paliperidon Teva 75 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním  
Paliperidon Teva 100 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním  
Paliperidon Teva 150 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

#### Balení pro zahájení léčby:

Paliperidon Teva 150 mg a Paliperidon Teva 100 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### Paliperidon Teva 25 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 39 mg paliperidon-palmitátu v 0,25 ml, což odpovídá 25 mg paliperidonu.

#### Paliperidon Teva 50 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

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

#### Paliperidon Teva 75 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

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

#### Paliperidon Teva 100 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

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

#### Paliperidon Teva 150 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

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

#### Balení pro zahájení léčby:

#### Paliperidon Teva 100 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

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

#### Paliperidon Teva 150 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním.

Suspenze má bílou až téměř bílou barvu. Suspenze je pH neutrální (přibližně 7,0).

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Paliperidon Teva 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 použít dlouhodobě působící injekční léčbu paliperidonem bez předchozí stabilizace perorální léčbou za předpokladu, že psychotické příznaky jsou mírné až středně závažné.

### 4.2. Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Léčbu přípravkem Paliperidon Teva 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 obézní pacienti mohou vyžadovat dávky na horní hranici tohoto rozmezí (viz bod 5.2). Po podání druhé zahajovací dávky lze měsíční udržovací dávky podávat buď do deltového nebo hýžděového svalu.

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

#### *Přechod z perorálního paliperidonu s prodlouženým uvolňováním nebo perorálního risperidonu na Paliperidon Teva*

Léčbu přípravkem Paliperidon Teva je nutno zahájit podle popisu uvedeného na začátku bodu 4.2 výše. Během měsíční udržovací léčby přípravkem Paliperidon Teva mohou pacienti, kteří byli dříve stabilizováni různými dávkami paliperidonu v tabletách s prodlouženým uvolňováním, dosáhnout podobné ustálené úrovně expozice paliperidonu pomocí injekce. Udržovací dávky přípravku Paliperidon Teva potřebné k dosažení podobné ustálené úrovně expozice jsou uvedeny následovně:

<b>Dávky tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním a dávky přípravku Paliperidon Teva potřebné k dosažení podobné expozice paliperidonu v rovnovážném stavu během udržovací léčby</b>	
<b>Předchozí dávka tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním</b>	<b>Injekce přípravku Paliperidon Teva</b>
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 Paliperidon Teva. 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 Paliperidon Teva podávané do hýžděového svalu, mohou mít během prvních 6 měsíců po převedení nižší plazmatickou expozici. Je proto možné alternativně uvažovat o podávání injekcí do deltového svalu po dobu prvních 6 měsíců.

#### *Přechod z injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem na Paliperidon Teva*

Při přechodu z injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem zahajte léčbu přípravkem Paliperidon Teva v termínu dalšího plánovaného injekčního podání. Paliperidon Teva se poté podává

v měsíčních intervalech. Úvodní jednotýdenní režim dávkování zahrnující intramuskulární injekce (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 dosáhnout podobné ustálené úrovně expozice paliperidonu během udržovací léčby měsíčními dávkami přípravku Paliperidon Teva podle následující tabulky:

<b>Dávky injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem a dávky přípravku Paliperidon Teva potřebné k dosažení podobné expozice paliperidonu v rovnovážném stavu</b>	
<b>Původní dávka injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem</b>	<b>Injekce přípravku Paliperidon Teva</b>
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 souhrnem údajů o přípravku. Při ukončení podávání přípravku Paliperidon Teva je nutno vzít v úvahu jeho prodloužené uvolňování. Doporučuje se pravidelně vyhodnocovat potřebu dalšího používání stávajícího přípravku k léčbě extrapyramidových příznaků (EPS).

### Zmeškané dávky

#### *Prevence zmeškání dávek*

Druhou zahajovací dávku přípravku Paliperidon Teva se doporučuje podat jeden týden po první dávce. Aby se předešlo zmeškání dávky, lze pacientům aplikovat druhou dávku 4 dny před nebo po uplynutí jednoho týdne (8. den) od první dávky. 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 Paliperidon Teva (den  $8 \pm 4$  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 Paliperidon Teva má být pacientovi podána do deltového nebo hýžďového 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 hýžďového 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 Paliperidon Teva 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. obnovení běžného měsíčního cyklu podávání do deltového nebo hýžďového 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 Paliperidon Teva uplynulo více než 7 týdnů, zahajte dávkování, jak bylo popsáno pro výchozí doporučené zahájení podávání přípravku Paliperidon Teva výše.

#### *Zmeškaná měsíční udržovací dávka (1 měsíc až 6 týdnů)*

Po zahájení se pro Paliperidon Teva 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 Paliperidon Teva 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 kterou byl pacient stabilizován,
2. další injekce do deltového svalu (stejná dávka) o týden později (8. den),
3. obnovení běžného měsíčního cyklu podávání do deltového nebo hýžďového 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. obnovení běžného měsíčního cyklu podávání do deltového nebo hýžďového 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 Paliperidon Teva uplynulo více než 6 měsíců, zahajte dávkování, jak bylo popsáno pro výchozí doporučené zahájení podávání přípravku Paliperidon Teva výše.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

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

Obecně je doporučené dávkování přípravku Paliperidon Teva 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 bod *Porucha funkce ledvin* níže, ve kterém naleznete doporučení pro dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin).

#### *Porucha funkce ledvin*

Paliperidon nebyl systematicky hodnocen u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\geq 50$  až  $< 80$  ml/min) se doporučuje zahájit léčbu přípravkem Paliperidon Teva 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 u pacienta.

Paliperidon Teva 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 hodnoceny u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, doporučuje se u těchto pacientů zvýšená opatrnost (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost paliperidonu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Paliperidon Teva je určen pouze k intramuskulární aplikaci. Nesmí se podávat žádnou jinou cestou. Přípravek je nutno vstříkovat pomalu a hluboko do deltového nebo hýžďového svalu. Každou injekci musí podávat zdravotnický pracovník. Podání musí proběhnout ve formě jediné injekce. Dávku nepodávejte ve formě rozdělených injekcí.

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 hýžd'ového svalu. Přejít od aplikace do hýžd'ového 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 Paliperidon Teva 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 Paliperidon Teva do deltového svalu se určuje podle tělesné hmotnosti pacienta. U pacientů s tělesnou hmotností  $\geq 90$  kg se doporučuje jehla velikosti 1½ palce, 22G (38,1 mm x 0,72 mm). Pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 90 kg se doporučuje jehla s rozměry 1 palec, 23G (25,4 mm x 0,64 mm). Injekce do deltových svalů se musejí podávat střídavě do obou deltových svalů.

#### *Podání do hýžd'ového svalu*

Doporučená velikost jehly pro udržovací podání přípravku Paliperidon Teva do hýžd'ového svalu je 1½ palce, 22G (38,1 mm x 0,72 mm). Přípravek se musí podávat do horního zevního kvadrantu hýždě. Injekce do hýžd'ových svalů se musejí podávat střídavě do obou hýžd'ových svalů.

### **4.3. Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku 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

Paliperidon Teva 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 příznaky 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 příznaky

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 psychostimulancii (např. methylfenidát), tak paliperidonem se doporučuje opatrnost, protože při úpravě dávky jednoho nebo obou léčiv se mohou objevit extrapyramidové příznaky. Při ukončení léčby stimulancii se doporučuje postupné snižování 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 bílých krvinek nebo leukopenie/neutropenie vyvolané léčivými přípravky je nutno během počátečních měsíců léčby monitorovat a zvážit ukončení léčby přípravkem Paliperidon Teva při prvních známkách klinicky významného poklesu počtu bílých krvinek při nepřítomnosti jeho jiných možných příčin. U pacientů s klinicky významnou neutropenií je nutno důkladně monitorovat horečku nebo jiné známky a příznaky infekce, a pokud se takové příznaky objeví, okamžitě je léčit. U pacientů s těžkou neutropenií (absolutní počet neutrofilů <  $1 \times 10^9/l$ ) je nutno léčbu přípravkem Paliperidon Teva ukončit a sledovat počet bílých krvinek 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 Paliperidon Teva, zahajte obecná podpůrná opatření dle klinického stavu a monitorujte pacienta, dokud známky a příznaky neodezní (viz bod 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 paliperidonem, je nutno monitorovat příznaky hyperglykemie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a u pacientů s diabetes mellitus je nutno pravidelně monitorovat zhoršení glukózové kontroly.

## Zvyšování tělesné hmotnosti

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

## Použití u pacientů s prolaktin-dependentními nádory

Studie tkáňových kultur naznačují, že prolaktin může stimulovat buněčný růst nádorů prsu u člověka. 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 vyvolat ortostatickou hypotenzi vzhledem ke své schopnosti blokovat alfa receptory. 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. srdečním selháním, infarktem myokardu nebo ischemickou chorobou, poruchami vedení vzruchu), cerebrovaskulárním onemocněním nebo při stavech, které pacienty predisponují k hypotenzi (např. při dehydrataci a hypovolemii), se musí paliperidon podávat s opatrností.

## Epileptické záchvaty

Paliperidon 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. Paliperidon 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 podle 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 cévní mozkové příhody je nutno používat paliperidon s opatrností.

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

### *Celková mortalita*

Při metaanalýze 17 kontrolovaných klinických hodnocení u starších pacientů s demencí, kteří byli léčeni jinými atypickými antipsychotiky včetně risperidonu, aripiprazolu, olanzapinu a kvetiapinu, 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*

Při 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 paliperidonu pacientům s Parkinsonovou chorobou nebo demencí s Lewyho tělísky (DLB) musí lékaři posoudit riziko proti přínosu, 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 blokujícími účinky byla hlášena indukce priapismu. Během post-marketingového sledování byl priapismus hlášen rovněž u perorálně užívaného paliperidonu, který je aktivním metabolitem risperidonu. Pacienty je nutno informovat, aby v případě priapismu, který nevyrazil během 4 hodin, vyhledali okamžitě lékařskou pomoc.

### Regulace tělesné teploty

Antipsychotikům je prisuzováno narušení schopnosti organismu snižovat teplotu tělesného jádra. Při předepisování paliperidonu 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 žilního tromboembolismu (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky se často objevují získané rizikové faktory pro VTE, je nutno před zahájením léčby

paliperidonem 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 příznaky a projevy předávkování některými léčivými přípravky nebo stavy, jako je střevní neprůchodnost, Reyův syndrom a mozkový nádor.

#### Podání

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

#### Peroperační syndrom vlající duhovky

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

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 porovnán s rizikem 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“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Opatrnost se doporučuje při předepisování paliperidonu současně s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, např. antiarytmiky třídy IA (např. chinidin, disopyramid) a antiarytmiky třídy III (např. amiodaron, sotalol), některými antihistaminiky, některými jinými antipsychotiky a některými antimalariky (např. meflochin). Tento seznam je informativní a není úplný.

#### Možný účinek přípravku Paliperidon Teva 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 paliperidon 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 u každé jednotlivé léčby.

Vzhledem k možnosti indukce ortostatické hypotenze (viz bod 4.4) může být při podávání paliperidonu spolu s léčivými látkami, které mají tento potenciál, např. jinými antipsychotiky, tricyklickými antidepresivy, 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 paliperidonom a lithiem nebyly provedeny. Výskyt farmakokinetické interakce však není pravděpodobný.

#### Možný účinek jiných léčivých přípravků na Paliperidon Teva

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 perorální podávání paliperidonu s prodlouženým uvolňováním jednou denně s karbamazepinem 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 s vyššími dávkami karbamazepinu. Při zahájení léčby karbamazepinem je nutno přehodnotit dávkování přípravku Paliperidon Teva a je-li to nutné, zvýšit dávku. Naopak, při ukončení podávání karbamazepinu je nutno přehodnotit dávkování přípravku Paliperidon Teva a dávku případně snížit.

Společné perorální podání jedné dávky paliperidonu tablet s prodlouženým uvolňováním o síle 12 mg s tabletami heminatium-valproátu s prodlouženým uvolňováním (dvě 500mg tablety jednou denně) způsobilo zvýšení hodnot  $C_{max}$  a AUC paliperidonu přibližně o 50 %, pravděpodobně v důsledku zvýšené perorální absorpce. 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 paliperidonu. Tato interakce nebyla u přípravku Paliperidon Teva hodnocena.

#### Současné podávání přípravku Paliperidon Teva s risperidonem nebo perorálním paliperidonom

Protože je paliperidon hlavním aktivním metabolitem risperidonu, vyžaduje dlouhodobé současné podávání paliperidonu s risperidonem nebo perorálním paliperidonom opatrnost. Údaje o bezpečnosti týkající se současného podávání paliperidonu s dalšími antipsychotiky jsou omezené.

#### Současné podávání přípravku Paliperidon Teva s psychostimulancii

Kombinované užívání psychostimulancií (např. methylfenidát) s paliperidonom může při úpravě dávky jednoho nebo obou léčiv vést k extrapyramidovým příznakům (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 při 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 abstinenci příznaky, které se mohou po porodu lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo potíží při kojení. Novorozenci proto musejí být pečlivě sledováni. Paliperidon Teva 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. Paliperidon Teva se proto nemá v období kojení používat.

### Fertilita

Při neklinických studiích nebyly pozorovány žádné relevantní účinky.

#### **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

#### **4.8. Nežádoucí účinky**

##### Souhrn 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.

##### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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 <sup>a</sup>
<b>Infekce a infestace</b>		infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, chřipka	pneumonie, bronchitida, infekce dýchacích cest, sinusitida, cystitida, infekce ucha, tonsilitida, onychomykóza, flegmóna, subkutánní absces	infekce oka, akrodermatitida	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			snížení počtu bílých krvinek, anemie	neutropenie, trombocytopenie, zvýšení počtu eosinofilů	agranulocytóza
<b>Poruchy imunitního systému</b>			hypersenzitivita		anafylaktická reakce
<b>Endokrinní poruchy</b>		hyperprolaktinemie <sup>b</sup>		neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu, přítomnost glukózy v moči	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		hyperglykemie, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti, snížení chuti k jídlu	diabetes mellitus <sup>d</sup> , hyperinsulinemie, zvýšení chuti k jídlu, anorexie, zvýšení hladiny triglyceridů v krvi, zvýšení hladiny cholesterolu v krvi	diabetická ketoacidóza, hypoglykemie, polydipsie	intoxikace vodou
<b>Psychiatrické poruchy</b>	insomnie <sup>e</sup>	agitovanost, deprese, úzkost	poruchy spánku, mánie, snížení libida, nervozita, noční můry	katatonie, stav zmatenosti, somnambulismus, otupělost, anorgasmie	porucha příjmu potravy spojená se spánkem (SRED)
<b>Poruchy nervového systému</b>		parkinsonismus <sup>c</sup> , akatize <sup>c</sup> , sedace/somnolence, dystonie <sup>c</sup> , závrať, dyskineze <sup>c</sup> , 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 <sup>e</sup> , porucha rovnováhy, abnormální koordinace, titubace hlavy	diabetické kóma

<b>Poruchy oka</b>			rozmazané vidění, zánět spojivek, suché oko	glaukom, porucha hybnosti očí, protáčení očí, fotofobie, zvýšení tvorby slz, překrvení oka	syndrom vlající duhovky (peroperační)
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			vertigo, tinitus, bolest ucha		
<b>Srdeční poruchy</b>		tachykardie	atrioventrikulární blokáda, poruchy kondukce, prodloužení QT na EKG, syndrom posturální ortostatické tachykardie, bradykardie, abnormální EKG, palpitace	atriální fibrilace, sinusová arytmie	
<b>Cévní poruchy</b>		hypertenze	hypotenze, ortostatická hypotenze	plicní embolie, žilní trombóza, návaly	ischemie
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		kašel, kongesce nosní sliznice	dyspnoe, faryngolaryngeální bolest, epistaxe	syndrom spánkové apnoe, plicní kongesce, kongesce dýchacích cest, šelesty, sípání	hyperventilace, aspirační pneumonie, dysfonie
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		bolest břicha, zvracení, nauzea, zácpa, průjem, dyspepsie, bolest zubů	břišní diskomfort, gastroenteritida, dysfagie, sucho v ústech, flatulence	pankreatitida, obstrukce střeva, otok jazyka, inkontinence stolice, fekalom, cheilitida	ileus
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		zvýšení aminotranferáz	zvýšení gamaglutamyltransferázy, zvýšení hladin jaterních enzymů		žloutenka
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			kopřivka, pruritus, vyrážka, alopecie, ekzém, suchá kůže, erytém, akné	poléková vyrážka, hyperkeratóza, seboroická dermatitida, lupy	Stevensův-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza, angioedém, změna zbarvení pokožky
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		muskuloskeletální bolest, bolest zad, artralgie	zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, svalové spasmy, ztuhlost kloubů, svalová slabost	rhabdomyolýza, otok kloubů,	abnormální držení těla
<b>Poruchy ledvin</b>			inkontinence moči,	retence moči	

<b>a močových cest</b>			polakisurie, dysurie		
<b>Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím</b>					syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>		amenorea	erektální dysfunkce, porucha ejakulace, porucha menstruace <sup>c</sup> , gynekomastie, galaktorea, sexuální dysfunkce, bolest prsů	priapismus, prsní diskomfort, pocit plnosti prsů, zvětšení prsů, vaginální výtok	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		pyrexie, astenie, únava, reakce v místě injekce	otok obličeje, otok <sup>e</sup> , zvýšení tělesné teploty, abnormální chůze, bolest na hrudi, hrudní diskomfort, malátnost, indurace	hypotermie, zimnice, žízeň, abstinční příznaky, absces v místě injekce, flegmóna v místě injekce, cysta v místě injekce, hematoma v místě injekce	snížení tělesné teploty, nekróza v místě injekce, vřed v místě injekce
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>			pád		

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Viz „Hyperprolaktinémie“ níže.

<sup>c</sup> Viz „Extrapyramidové příznaky“ níže.

<sup>d</sup> 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 %.

<sup>e</sup> **Insomnie zahrnuje:** problémy s usínáním, střední insomnie; **Konvulze zahrnují:** generalizované tonicko-klonické záchvaty (typu grand mal); **Otok zahrnuje:** celkový 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, a proto jsou profily nežádoucích účinků obou látek (včetně perorálních a injekčních lékových forem) vzájemně relevantní.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Anafylaktické reakce*

Vzácně byly zaznamenány případy anafylaktické reakce po injekci paliperidonu, které byly hlášeny během postmarketingových 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 hýžděového svalu. Ostatní reakce v místě vpichu měly většinou mírnou intenzitu a zahrnovaly induraci (časté), svědění (méně časté) a tvorbu uzlíků (vzácné).

#### *Extrapyramidové příznaky (EPS)*

EPS zahrnuje souhrnnou analýzu z následujících termínů: parkinsonismus (zahrnuje hypersekreci slin, muskuloskeletální ztuhlost, parkinsonismus, slinění, rigiditu „ozubeného kola“, bradykinezi, hypokinezi, ztuhlost obličeje, 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, okulogyii, paralýzu jazyka, spasmus tváře, 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 třináctidenním 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 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 (SD) změny tělesné hmotnosti vzhledem k základní hodnotě otevřeného období byla +0,7 (4,79) kg.

#### *Hyperprolaktinemie*

Při klinických hodnoceních bylo pozorováno zvýšení střední hodnoty 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), náhlé neobjasněné úmrtí, srdeční zástava a *torsade de pointes*.

U antipsychotik byly hlášeny případy žilního tromboembolismu, 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](http://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](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9. Předávkování**

### Příznaky

Všeobecně jsou očekávané známky a příznaky důsledkem vystupňování známých farmakologických účinků paliperidonu, tj. ospalost a sedace, tachykardie a hypotenze, prodloužení intervalu QT a extrapyramidové

příznaky. *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 poločasu 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 má léčit odpovídajícím způsobem jako je intravenózní podání tekutin a/nebo sympatomimetik. V případě závažných extrapyramidových příznaků 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

Paliperidon Teva 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 serotoninergní 5-HT<sub>2</sub> receptory a dopaminergní D<sub>2</sub> receptory. Paliperidon také blokuje alfa 1-adrenergní receptory a v menším rozsahu rovněž H<sub>1</sub>-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 D<sub>2</sub>-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) dvojité 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, nekontrolovaná hostilita/agitovanost a úzkosti/deprese. Funkce byla hodnocena pomocí stupnice osobní a sociální dovednosti (PSP). PSP (*Personal and Social Performance*) je validovaná stupnice určená pro hodnocení klinickým lékařem, která slouží k měření osobní a sociální dovednosti ve čtyřech oblastech: společensky užitečné činnosti (práce a studium), osobní a společenské vztahy, sebepeča 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 hýžděového 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 nad 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 nad placebem s ohledem na skóre PSP. Tyto výsledky potvrzují účinnost během celého trvání léčby a zlepšení hodnoty PANSS, které bylo pozorováno již 4. den s významným oddělením od placeba ve skupinách s dávkou 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).

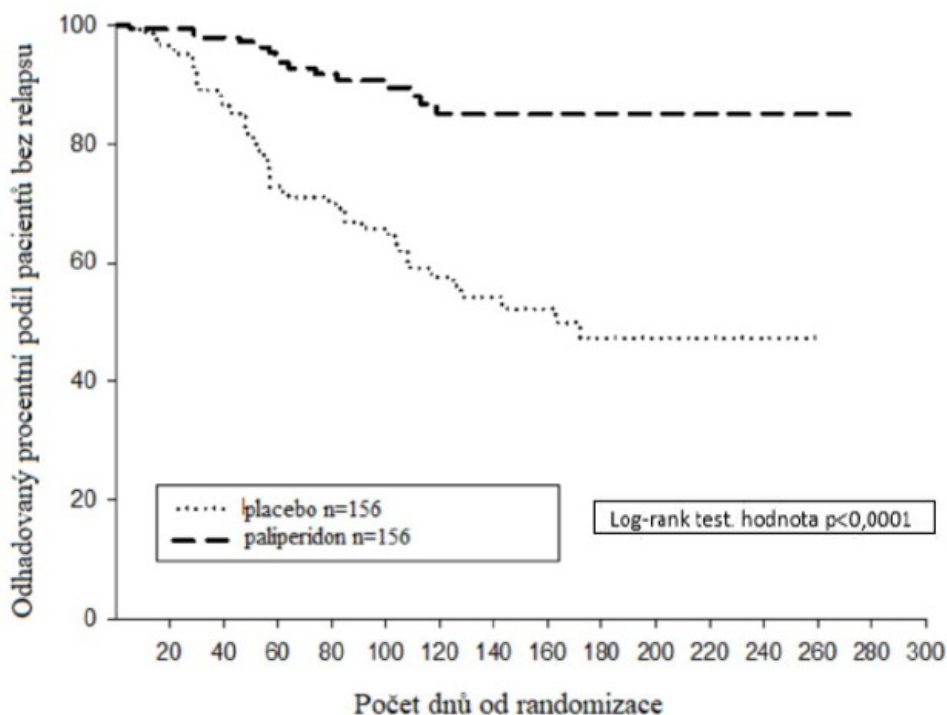
Celkové skóre stupnice pro pozitivní a negativní syndromy schizofrenie (PANSS) - Změna od výchozích hodnot k cílové hodnotě – LOCF v hodnoceních R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 a R092670-PSY-3007: Soubor analýzy primární účinnosti					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>					
Průměrná výchozí hodnota (SD)	n = 160 86,8 (10,31)	n = 155 86,9 (11,99)	--	n = 161 86,2 (10,77)	n = 160 88,4 (11,70)
Průměrná hodnota 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
<b>R092670-PSY-3003</b>					
Průměrná výchozí hodnota (SD)	n = 132 92,4 (12,55)	--	n = 93 89,9 (10,78)	n = 94 90,1 (11,66)	n = 30 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	--
<b>R092670-PSY-3004</b>					
Průměrná výchozí hodnota (SD)	n = 125 90,7 (12,22)	n = 129 90,7 (12,25)	n = 128 91,2 (12,02)	n = 131 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	
<b>R092670-SCH-201</b>					
Průměrná výchozí hodnota (SD)	n = 66 87,8 (13,90)	--	n = 63 88,0 (12,39)	n = 68 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 příznaků 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  $\leq 75$ . 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 ve fázi dvojitě zaslepení s variabilním trváním. Hodnocení bylo časné ukončeno z důvodu účinnosti, kdy byla prokázána významně delší doba do relapsu ( $p < 0,0001$ , viz 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 maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo s mediánem  $T_{max}$  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 hýžděového svalu. Dvě inicializační intramuskulární injekční podání dávky 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 ve formě injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním byla v dávkovém rozmezí 25–150 mg úměrná dávce, zatímco hodnota  $C_{max}$  byla u dávek přesahujících 50 mg méně než úměrná dávce. Průměrná hodnota poměru mezi maximální / minimální koncentrací v rovnovážném stavu pro dávku 100 mg paliperidonu byl 1,8 po podání do hýžděového 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 jedné perorální dávky 1 mg <sup>14</sup>C-paliperidonu s okamžitým uvolňováním bylo vyloučeno 59 % podané dávky v nezměněné formě do moče, což poukazuje 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 metabolizace, 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 zjevné 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 léčiv, která jsou metabolizována 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 podávání paliperidon-palmitátu s dlouhodobým účinkem s perorálním paliperidonem s prodlouženým uvolňováním

Paliperidon Teva je koncipován tak, aby dodával paliperidon v průběhu jednoho měsíce, zatímco perorálně podávaný paliperidon s prodlouženým uvolňováním se podává denně. Zahajovací režim pro Paliperidon Teva (150 mg/100 mg do deltového svalů 1. den/8. den) 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 paliperidonu pohybovaly v expozičním rozmezí, které bylo pozorováno u perorálně podávaného paliperidonu s prodlouženým uvolňováním v dávkách 6–12 mg. Prostřednictvím zahajovacího režimu pro paliperidon 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 nebyl paliperidon hodnocen 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 podle Childa a Pugh) byly plazmatické koncentrace volného paliperidonu podobné jako u zdravých jedinců. Paliperidon nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s různými stupni funkce ledvin byla hodnocena 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 ( $Cl_{cr} = 50$  až  $< 80$  ml/min), o 64 % u středně těžké poruchy funkce ledvin ( $Cl_{cr} = 30$  až  $< 50$  ml/min) a o 71 % u těžké poruchy funkce ledvin ( $Cl_{cr} = 10$  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 paliperidonom u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin a farmakokinetických simulací se doporučuje snížení dávky (viz bod 4.2).

### Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza neprokázala žádný důkaz rozdílů ve farmakokinetice souvisejících 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 obézních pacientů ve srovnání s pacienty s normální tělesnou hmotností (viz bod 4.2).

### Rasové rozdíly

Populační farmakokinetická analýza dat z hodnocení perorálně podávaného paliperidonu neprokázala rasově závislé rozdíly ve farmakokinetice paliperidonu po podání paliperidonu.

### Pohlaví

Mezi muži a ženami nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly.

### Vliv kouření

Na základě studií *in vitro* s lidskými jaterními enzymy nebyl paliperidon substrátem pro CYP1A2; kouření by proto nemělo mít vliv na farmakokinetiku paliperidonu. Vliv kouření na farmakokinetiku paliperidonu nebyl u paliperidonu hodnocen. 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 laboratorním potkanům a psům prokázaly hlavně farmakologické účinky, jako je sedace, a účinky zprostředkované prolaktinem na mléčnou žlázu a genitálie. U laboratorních zvířat, kterým byl podán paliperidon-palmitát, byla v místě intramuskulárního podání pozorována zánětlivá reakce. Příležitostně došlo k tvorbě abscesu.

Ve studiích reprodukční toxicity s perorálně podávaným risperidonom u laboratorních potkanů, který je u potkanů a člověka rychle metabolizován 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 laboratorním 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 4 000  
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

2 roky

### 6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### 6.5. Druh obalu a obsah balení

#### 25 mg

0,25 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (cyklický olefinový kopolymer) s pístovou zátkou, zábranou zpětného posuvu a krytem hrotu (brombutylová pryž) s bezpečnostní jehlou 22G, 1½ palce (38,1 mm x 0,72 mm) a bezpečnostní jehlou 23G, 1 palec (25,4 mm x 0,64 mm).

#### 50 mg

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (cyklický olefinový kopolymer) s pístovou zátkou, zábranou zpětného posuvu a krytem hrotu (brombutylová pryž) s bezpečnostní jehlou 22G, 1½ palce (38,1 mm x 0,72 mm) a bezpečnostní jehlou 23G, 1 palec (25,4 mm x 0,64 mm).

#### 75 mg

0,75 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (cyklický olefinový kopolymer) s pístovou zátkou, zábranou zpětného posuvu a krytem hrotu (brombutylová pryž) s bezpečnostní jehlou 22G, 1½ palce (38,1 mm x 0,72 mm) a bezpečnostní jehlou 23G, 1 palec (25,4 mm x 0,64 mm).

#### 100 mg

1 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (cyklický olefinový kopolymer) s pístovou zátkou, zábranou zpětného posuvu a krytem hrotu (brombutylová pryž) s bezpečnostní jehlou 22G, 1½ palce (38,1 mm x 0,72 mm) a bezpečnostní jehlou 23G, 1 palec (25,4 mm x 0,64 mm).

#### 150 mg

1,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (cyklický olefinový kopolymer) s pístovou zátkou, zábranou zpětného posuvu a krytem hrotu (brombutylová pryž) s bezpečnostní jehlou 22G, 1½ palce (38,1 mm x 0,72 mm) a bezpečnostní jehlou 23G, 1 palec (25,4 mm x 0,64 mm). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Jedno balení obsahuje 1 předplněnou injekční stříkačku a 2 jehly.

#### Balení pro zahájení léčby:

Jedno balení obsahuje 1 balení přípravku Paliperidon Teva 150 mg a 1 balení přípravku Paliperidon Teva 100 mg.

## **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Paliperidon Teva 25 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním: 68/435/25-C  
Paliperidon Teva 50 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním: 68/436/25-C  
Paliperidon Teva 75 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním: 68/437/25-C  
Paliperidon Teva 100 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním: 68/438/25-C  
Paliperidon Teva 150 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním: 68/439/25-C

*Balení pro zahájení léčby:*

Paliperidon Teva 150 mg a Paliperidon Teva 100 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním:  
68/440/25-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. 1. 2026

Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

15. 1. 2026