

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TREVICTA 175 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním
TREVICTA 263 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním
TREVICTA 350 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním
TREVICTA 525 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

175 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas 273 mg, což odpovídá paliperidonum 175 mg.

263 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas 410 mg, což odpovídá paliperidonum 263 mg.

350 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas 546 mg, což odpovídá paliperidonum 350 mg.

525 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas 819 mg, což odpovídá paliperidonum 525 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním.
Suspenze má bílou až téměř bílou barvu. Suspenze má pH neutrální (přibližně 7,0).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek TREVICTA, 3měsíční injekce, je indikován k udržovací léčbě schizofrenie u dospělých pacientů, kteří jsou klinicky stabilní po léčbě 1měsíčním přípravkem s obsahem paliperidon-palmitátu (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pacienti, kteří jsou adekvátně léčeni 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem (nejlépe čtyři měsíce nebo déle) a nevyžadují úpravu dávky, mohou být převedeni na přípravek TREVICTA.

Podávání přípravku TREVICTA je nutno zahájit místo další plánované dávky 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu (± 7 dní). Základem pro dávku přípravku TREVICTA je předchozí dávka 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu a použije se 3,5krát vyšší dávka, jak je uvedeno v následující tabulce:

Dávky přípravku TREVICTA u pacientů adekvátně léčených 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem

Pokud poslední dávka 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu je	podávání přípravku TREVICTA zahajte následující dávkou
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

K 25mg dávce 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu, která nebyla hodnocena, ekvivalentní dávka přípravku TREVICTA neexistuje.

Po počáteční dávce přípravku TREVICTA je nutno tento přípravek podávat intramuskulární injekcí jednou za každé 3 měsíce (± 2 týdny, viz také část Zmeškaná dávka).

V případě potřeby lze úpravu dávky přípravku TREVICTA na základě snášenlivosti a/nebo účinnosti u jednotlivého pacienta provést každé 3 měsíce, a to v rozsahu od 175 do 525 mg. V důsledku dlouhodobého účinku přípravku TREVICTA nemusí být pacientova odpověď na upravenou dávku zjevná několik měsíců (viz bod 5.2). Pokud je pacient nadále symptomatický, je nutno symptomy léčit v souladu s klinickou praxí.

Převedení z jiných antipsychotických přípravků

Přípravek TREVICTA je určen k podávání pouze poté, co byl pacient adekvátně léčen 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem nejlépe čtyři měsíce nebo déle.

Převedení z přípravku TREVICTA na jiné antipsychotické přípravky

Při vysazování přípravku TREVICTA je nutno mít na zřeteli jeho prodloužené uvolňování.

Převedení z přípravku TREVICTA na 1měsíční injekční paliperidon-palmitát

Při převádění z přípravku TREVICTA na 1měsíční injekční paliperidon-palmitát se 1měsíční injekční paliperidon-palmitát musí podat ve stejnou dobu, ve kterou se měla podat další dávka přípravku TREVICTA, a to za využití 3,5násobně nižší dávky, jak je uvedeno v následující tabulce. Zahajovací dávkování popsané v informacích o přípravku u 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu není potřeba. V podávání 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu se pak musí pokračovat v měsíčních intervalech, jak je popsáno v informacích o přípravku k tomuto přípravku.

Dávky 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu u pacientů převáděných z přípravku TREVICTA

Pokud poslední dávka přípravku TREVICTA je	podávání 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu zahajte o 3 měsíce později následující dávkou
175 mg	50 mg
263 mg	75 mg
350 mg	100 mg
525 mg	150 mg

Převedení z přípravku TREVICTA na každodenní perorální tablety paliperidonu s prodlouženým uvolňováním

Při převádění z přípravku TREVICTA na perorální tablety paliperidonu s prodlouženým uvolňováním se podávání tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním musí zahájit 3 měsíce po poslední dávce přípravku TREVICTA a v léčbě tabletami paliperidonu s prodlouženým uvolňováním je třeba pokračovat tak, jak je popsáno v níže uvedené tabulce. Následující tabulka uvádí doporučené režimy konverze dávek, které umožňují pacientům stabilizovaným na různých dávkách přípravku TREVICTA dosáhnout podobné expozice paliperidonu pomocí tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním.

Dávky tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním u pacientů přecházejících z přípravku TREVICTA*

Poslední dávka přípravku TREVICTA (týden 0)	Počet týdnů od poslední dávky přípravku TREVICTA		
	12 až 18 týdnů, včetně	19 až 24 týdnů, včetně	25 týdnů a více
	Denní dávka tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním		
175 mg	3 mg	3 mg	3 mg
263 mg	3 mg	3 mg	6 mg
350 mg	3 mg	6 mg	9 mg
525 mg	6 mg	9 mg	12 mg

* Všechny dávky tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním podávaných jednou denně je nutno individualizovat pro konkrétního pacienta, přičemž se vezmou v úvahu takové proměnné, jako je důvod přechodu, odpověď na předchozí léčbu paliperidonem, závažnost psychotických příznaků a/nebo sklon k nežádoucím účinkům.

Zmeškané dávky

Dávkovací okno

Přípravek TREVICTA je nutno aplikovat jednou za 3 měsíce. Aby se zamezilo zmeškání dávek přípravku TREVICTA, lze injekce pacientům podávat až 2 týdny před nebo po pravidelném 3měsíčním termínu.

Zmeškané dávky

Pokud se plánovaná dávka zmešká a od poslední injekce uplynulo	Postup
> 3½ měsíce až 4 měsíce	Injekci je nutno podat co nejdříve a pak se vrátit k 3měsíčnímu schématu podávání injekcí.
4 měsíce až 9 měsíců	Použijte doporučený režim znovuzahájení léčby uvedený v následující tabulce.
> 9 měsíců	Léčbu znovu zahajte 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem, jak je popsáno v informacích o přípravku pro daný přípravek. Přípravek TREVICTA lze pak znovu nasadit poté, co byl pacient adekvátně léčen 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem nejlépe čtyři měsíce nebo déle.

Doporučený režim znovuzahájení léčby po zmeškání přípravku TREVICTA o 4 až 9 měsíců

Pokud poslední dávka přípravku TREVICTA byla	Podejte 1měsíční injekční paliperidon-palmitát, dvě dávky s odstupem 1 týdne (do deltového svalu)		Poté podejte přípravek TREVICTA (do deltového ^a nebo gluteálního svalu)
	1. den	8. den	1 měsíc po 8. dnu
175 mg	50 mg	50 mg	175 mg
263 mg	75 mg	75 mg	263 mg

350 mg	100 mg	100 mg	350 mg
525 mg	100 mg	100 mg	525 mg

^a Viz také *Informace určené lékařům nebo zdravotníkům* ohledně volby injekční jehly k podání do deltového svalu podle tělesné hmotnosti.

Zvláštní populace

Starší osoby

Účinnost a bezpečnost u starších osob ve věku > 65 let nebyla stanovena.

Obecně platí, že dávkování přípravku TREVICTA u starších pacientů s normální funkcí ledvin je stejné jako u mladších dospělých pacientů s normální funkcí ledvin. Jelikož starší pacienti mohou mít renální funkce sníženy, ohledně dávkovacích doporučení u pacientů s poruchou funkce ledvin viz část *Porucha funkce ledvin* dále.

Porucha funkce ledvin

Přípravek TREVICTA nebyl u pacientů s poruchou funkce ledvin systematicky hodnocen (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 50 až < 80 ml/min) je nutno dávku upravit a pacienta stabilizovat za pomoci 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu a poté převést na přípravek TREVICTA.

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

Porucha funkce jater

Přípravek TREVICTA nebyl u pacientů s poruchou funkce jater hodnocen. Na základě zkušeností s perorálním paliperidonom není u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater úprava dávkování potřebná. Jelikož u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyl paliperidon studován, doporučuje se u takových pacientů opatrnost. (Viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku TREVICTA u dětí a dospívajících do < 18 let věku nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek TREVICTA je určen pouze k intramuskulárnímu podání. Žádnou jinou cestou se podávat nesmí. Injekci smí podat pouze zdravotnický pracovník, který celou dávku podá v jediné injekci. Je nutno ji injikovat pomalu, hluboko do deltového nebo gluteálního svalu. V případě diskomfortu v místě vpichu je třeba u dalších injekcí uvažovat o přechodu z gluteálního na deltový sval (a opačně) (viz bod 4.8).

Přípravek TREVICTA se smí podávat pouze pomocí tenkostěnných jehel, které jsou součástí balení přípravku TREVICTA. Jehly z balení 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu ani jiné komerčně dostupné jehly se při podávání přípravku TREVICTA používat nesmějí (viz část *Informace určené lékařům nebo zdravotnickým pracovníkům*).

Obsah předplněné injekční stříkačky je před podáním třeba vizuálně zkontrolovat na výskyt cizích částic a změnu zbarvení. **Injekční stříkačkou je nutno nejméně 15 sekund silně třepat a držet ji přitom špičkou nahoru v ruce s uvolněným zápěstím, čímž se zajistí homogenizace suspenze. Přípravek TREVICTA se musí podat do 5 minut po potřepání.** Pokud by před aplikací mělo uplynout více než 5 minut, znovu silně 15 sekund protřepávejte, aby se léčivý přípravek znovu suspendoval. (Viz část *Informace určené lékařům nebo zdravotnickým pracovníkům*).

Podání do deltového svalu

Jehla k podání přípravku TREVICTA do deltového svalu se určí podle hmotnosti pacienta.

- U pacientů ≥ 90 kg má být použita tenkostěnná jehla o rozměrech 0,72 mm x 38,1 mm (22G 1½ palce).
- U pacientů < 90 kg by měla být použita tenkostěnná jehla o rozměrech 0,72 mm x 25,4 mm (22G 1 palec).

Přípravek se musí podat do středu deltového svalu. Deltové svaly je doporučeno při aplikacích střídat.

Podání do gluteálního svalu

K podání přípravku TREVICTA do gluteálního svalu se použije tenkostěnná jehla 22G 1½ palce o rozměrech 0,72 mm x 38,1 mm, a to bez ohledu na tělesnou hmotnost. Přípravek se musí podat do horního vnějšího kvadrantu gluteálního svalu. Gluteální svaly je doporučeno při aplikacích střídat.

Neúplné podání

Aby se zabránilo neúplnému podání přípravku TREVICTA, musí se během 5 minut před podáním injekce předplněnou injekční stříkačkou silně třepat po dobu nejméně 15 sekund pro zajištění homogenizace suspenze (viz část *Informace určené lékařům nebo zdravotnickým pracovníkům*).

V případě neúplně injikované dávky se dávka zbylá v injekční stříkačce znovu injikovat nesmí a další dávku podat nelze, protože velikost skutečně podané dávky je obtížné odhadnout. Pacienta je nutno pečlivě sledovat a do doby příští plánované 3měsíční injekce přípravku TREVICTA léčit podle klinické potřeby.

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 závažné psychózy

Přípravek TREVICTA se nesmí použít k léčbě akutních agitovaných nebo závažně psychotických stavů, kdy je potřebné okamžité zvládnutí příznaků.

Interval QT

Pokud se paliperidon předepisuje pacientům s prokázanou kardiovaskulární nemocí nebo s prodloužením intervalu QT v rodinné anamnéze a při současném podávání s jinými léčivými přípravky, u kterých se má za to, že prodlužují interval QT, je nutná 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 ukazující na NMS, musí se léčba paliperidonom ukončit. Je nutno mít na zřeteli dlouhodobý účinek přípravku TREVICTA.

Tardivní dyskineze/extrapiramidové symptomy

Léčivé přípravky s vlastnostmi antagonistů dopaminových receptorů jsou spojovány s indukcí tardivní dyskineze charakterizované rytmickými mimovolnými pohyby, především jazyka a/nebo obličeje.

Jestliže se objeví známky a příznaky tardivní dyskineze, musí se zvážit vysazení všech antipsychotik včetně paliperidonu. Je nutno mít na zřeteli dlouhodobý účinek přípravku TREVICTA.

U pacientů léčených současně jak psychostimulancii (např. methylfenidátem), tak paliperidonem se doporučuje opatrnost, protože při úpravě dávky jednoho nebo obou léčiv by se mohly objevit extrapyramidové příznaky. Při ukončení léčby stimulancii se doporučuje postupné snížení dávky (viz bod 4.5).

Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza

U paliperidonu byly hlášeny případy leukopenie, neutropenie a agranulocytózy. Pacienty s anamnézou klinicky významného nízkého počtu leukocytů nebo leukopenie/neutropenie vyvolané léčivými přípravky je nutno během počátečních měsíců léčby monitorovat a zvážit ukončení léčby přípravkem TREVICTA při prvních známkách klinicky významného poklesu počtu leukocytů při nepřítomnosti jeho jiných možných příčinných faktorů. U pacientů s klinicky významnou neutropenií je nutno důkladně monitorovat horečku nebo jiné známky a příznaky infekce, a pokud se takové příznaky objeví, je nutno je okamžitě léčit. U pacientů s těžkou neutropenií (absolutní počet neutrofilů $< 1 \times 10^9/l$) je nutno léčbu přípravkem TREVICTA ukončit a sledovat počet leukocytů do návratu k normálu. Je nutno mít na zřeteli dlouhodobý účinek přípravku TREVICTA.

Hypersenzitivní reakce

Hypersenzitivní reakce se mohou objevit i u pacientů, kteří dříve tolerovali perorální risperidon nebo perorální paliperidon (viz body 4.1 a 4.8).

Hyperglykemie a diabetes mellitus

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

Zvyšování tělesné hmotnosti

Při používání přípravku TREVICTA 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 adrenergní receptory. V klinických hodnoceních přípravku TREVICTA hlásilo 0,3 % subjektů nežádoucí účinky související s ortostatickou hypotenzí. U pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním (např. srdečním selháním, infarktem myokardu nebo ischemickou chorobou, poruchami vedení), cerebrovaskulárním onemocněním nebo při stavech, které pacienty predisponují k hypotenzii (např. při dehydrataci a hypovolemii), se musí přípravek TREVICTA podávat s opatrností.

Epileptické záchvaty

Přípravek TREVICTA se musí podávat opatrně u pacientů s epileptickými záchvaty v anamnéze nebo při jiných stavech, kdy je potenciálně snížen křečový práh.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin jsou plazmatické koncentrace paliperidonu zvýšeny. U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 50 ml/min až < 80 ml/min) je nutno dávku upravit a pacienta stabilizovat pomocí 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu, poté převést na přípravek TREVICTA. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min) se přípravek TREVICTA nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C) nejsou údaje k dispozici. Při podávání paliperidonu těmto pacientům se doporučuje zvýšená opatrnost.

Starší pacienti s demencí

Přípravek TREVICTA nebyl u starších pacientů s demencí hodnocen. K léčbě starších pacientů s demencí se přípravek TREVICTA kvůli zvýšenému riziku celkové mortality a cerebrovaskulárních nežádoucích účinků nedoporučuje.

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 tělisky

Při předepisování přípravku TREVICTA pacientům s Parkinsonovou chorobou nebo demencí s Lewyho tělisky (DLB) musí lékaři posoudit riziko léčby oproti jejímu 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 a posturální nestabilitou s častými pády.

Priapismus

U antipsychotik (včetně paliperidonu) s alfa-adrenergními blokujícími účinky byla hlášena indukce priapismu. Pacienty je nutno informovat, aby v případě priapismu, který nevymizel 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 TREVICTA 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 tromboembolie

U antipsychotik byly hlášeny případy žilní tromboembolie (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky se často objevují získané rizikové faktory pro VTE, je nutno před zahájením léčby přípravkem TREVICTA 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 intestinální obstrukce, Reyeův syndrom a mozkový nádor.

Podání

Dbejte, aby nedošlo k nechtěné injekci přípravku TREVICTA do cévy.

Peroperační syndrom plovoucí duhovky

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

IFIS může zvýšit riziko očních komplikací v průběhu a po operaci. Před operací musí 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 přípravku TREVICTA 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 antibiotiky (např. fluorochinolony), některými jinými antipsychotiky a některými antimalariky (např. meflochin). Tento seznam je informativní a není úplný.

Možný účinek přípravku TREVICTA na jiné léčivé přípravky

Nepředpokládá se, že by paliperidon vyvolával klinicky významné farmakokinetické interakce s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány izoenzymy cytochromu P450.

Vzhledem k primárním účinkům paliperidonu na centrální nervový systém (CNS) (viz bod 4.8) se musí TREVICTA 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 přípravku TREVICTA 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 křečový práh (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 heminatrium-valproátu s prodlouženým uvolňováním (500 mg až 2 000 mg jednou denně) neprokázalo vliv na farmakokinetiku valproátu v ustáleném stavu.

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

Možný účinek jiných léčivých přípravků na přípravek TREVICTA

Studie *in vitro* naznačují, že CYP2D6 a CYP3A4 mohou zasahovat v minimálním rozsahu do metabolismu paliperidonu, neexistují však *in vitro* ani *in vivo* náznaky, že 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 TREVICTA a je-li to nutné, zvýšit dávku. Naopak, při ukončení podávání karbamazepinu je nutno přehodnotit dávkování přípravku TREVICTA a dávku případně snížit. Je nutno mít na zřeteli dlouhodobý účinek přípravku TREVICTA.

Společné perorální podání jedné dávky paliperidonu v tabletách s prodlouženým uvolňováním 12 mg s tabletami heminatrium-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 heminatrium-valproátu s prodlouženým uvolňováním a intramuskulárním injekčním podáním přípravku TREVICTA. Tato interakce nebyla u přípravku TREVICTA studována.

Současné podávání přípravku TREVICTA s risperidonem nebo perorálním paliperidonem

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

Současné podávání přípravku TREVICTA s psychostimulancii

Kombinované užívání psychostimulancií (např. methylfenidátu) s paliperidonem 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. Nitrosvalově 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 včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v délce trvání i v závažnosti. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Proto by novorozenci měli být pečlivě sledováni.

Jelikož byl paliperidon v plasmě detekován až 18 měsíců po jediné dávce přípravku TREVICTA, je nutno mít dlouhodobé účinky tohoto přípravku na zřeteli, protože maternální expozice přípravkem TREVICTA před těhotenstvím a během něj by mohla u novorozence vést k nežádoucím účinkům.

Kojení

Paliperidon je vylučován do mateřského mléka v takové míře, že při podávání terapeutických dávek kojícím matkám je účinek na kojence pravděpodobný. Jelikož byl paliperidon v plasmě detekován až 18 měsíců po jediné dávce přípravku TREVICTA, je nutno mít dlouhodobé účinky tohoto přípravku na zřeteli, protože kojenci mohou být ohroženi dokonce i podáním přípravku TREVICTA dlouho před kojením. Během kojení se přípravek TREVICTA nemá 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 jejich individuální citlivost na přípravek TREVICTA známa.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky, které byly hlášeny u ≥ 5 % pacientů ve dvou dvojitě zaslepených, kontrolovaných klinických studiích přípravku TREVICTA, byly zvýšení tělesné hmotnosti, infekce horních cest dýchacích, úzkost, bolest hlavy, insomnie a reakce v místě vpichu.

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).

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek				
	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, celulitida	infekce oka, akarodermatitid a, subkutánní absces	
Poruchy krve a lymfatického systému			snížení počtu leukocytů, trombocytopenie, anemie	neutropenie, zvýšení počtu eosinofilů	agranulocytóza
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 triglyceridů 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 (SRED)

Poruchy nervového systému		parkinsonismus ^c akatazie ^c , sedace/ somnia, 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, snížená úroveň vědomí, konvulze ^c , porucha rovnováhy, abnormální koordinace,	diabetické kóma, titubace hlavy
Poruchy oka			rozmazané vidění, konjunktivitida, suché oko	glaukom, porucha hybnosti očí, protáčení očí, fotofobie, zvýšení tvorby slz, překrvení oka	syndrom plovoucí duhovky (peroperační)
Poruchy ucha a labyrintu			vertigo, tinitus, bolest ucha		
Srdeční poruchy		tachykardie	atrioventrikulární blokádá, porucha vedení vzruchu, prodloužení QT na EKG, syndrom posturální ortostatické tachykardie, bradykardie, abnormální EKG, palpitace	atriální fibrilace, sinusová arytmie	
Cévní poruchy		hypertenze	hypotenze, ortostatická hypotenze	žilní trombóza, návaly	plicní embolie, ischemie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel, nosní kongesce	dyspnoe, kongesce dýchacích cest, sípání, faryngolaryngeální bolest, epistaxe	syndrom spánkové apnoe, plicní kongesce, chropy	hyperventilace , aspirační pneumonie, dysfonie
Gastrointestinální poruchy		bolest břicha, zvracení, nauzea, zácpa, průjem, dyspepsie, bolest zubů	břišní diskomfort, gastroenteritida, dysfagie, sucho v ústech, flatulence	pankreatitida, otok jazyka, inkontinence stolice, fekalom, cheilitida	intestinální obstrukce, ileus
Poruchy jater a žlučových cest		zvýšení transamináz	zvýšení gamaglutamyl- transferázy, zvýšení hladin jaterních enzymů		žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně			kopřivka, pruritus, vyrážka, alopecie, ekzém, suchá kůže, erytém, akné	poléková vyrážka, hyperkeratóza, lupy	angioedém, změna zbarvení pokožky, seboroická dermatitida

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		muskuloskeletální bolest, bolest zad, artralgie	zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, svalové spasmus, ztuhlost kloubů, svalová slabost, bolest šíje	rhabdomyolýza, 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 reprodukčního systému a prsu		amenorea, galaktorea,	erektilní dysfunkce, porucha ejakulace, porucha menstruace ^e , gynekomastie, sexuální dysfunkce, bolest prsů	prsí diskomfort, pocit plnosti prsů, zvětšení prsů, vaginální výtok	priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		pyrexie, astenie, únava, reakce v místě vpichu	otok obličeje, otok ^e , zvýšení tělesné teploty, abnormální chůze, bolest na hrudi, hrudní diskomfort, malátnost, indurace	hypotermie, zimnice, žízeň, abstinenci příznaky, absces v místě vpichu, celulitida v místě vpichu, cysta v místě vpichu, hematoma v místě vpichu	snížení tělesné teploty, nekróza v místě vpichu, vřed v místě vpichu
Poranění, otravy a procedurální komplikace			pád		

^a Četnost nežádoucích účinků je kvalifikována jako „není známo“, protože nebyly pozorovány v klinických studiích s paliperidon-palmitátem. Byly buď odvozeny ze spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh a frekvence nemůže být stanovena, nebo byly odvozeny z klinických studií risperidonem (jakákoli léková forma) nebo perorálním paliperidonem a/nebo hlášení po uvedení přípravku na trh.

^b Viz „hyperprolaktinémie“ níže.

^c Viz „extrapyramidové příznaky“ níže.

^d V placebem kontrolovaných klinických studiích byl diabetes mellitus hlášen u 0,32 % subjektů léčených 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem oproti 0,39 % ve skupině s placebem. Celkový výskyt v klinických studiích byl 0,65 % u všech subjektů léčených 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem.

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

Anafylaktická reakce

Vzácně byly po uvedení na trh po injekci 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu u pacientů, kteří dříve tolerovali perorální risperidon nebo perorální paliperidon, hlášeny případy anafylaktické reakce (viz bod 4.4).

Reakce v místě vpichu

V klinických hodnoceních přípravku TREVICTA 5,3 % subjektů hlásilo nežádoucí účinky v místě vpichu. Žádná z těchto příhod nebyla závažná ani nevedla k vysazení přípravku. Na základě hodnocení zkoušejících byly indurace, zarudnutí a otok nepřítomny nebo mírné při ≥ 95 % vyšetření. Subjekty samotnými hodnocená bolest v místě vpichu založená na vizuální analogové stupnici byla mírná a v čase se její intenzita snižovala.

Extrapyramidové symptomy (EPS)

V klinických hodnoceních přípravku TREVICTA byla akatizie hlášena u 3,9 %, dyskineze u 0,8 %, dystonie u 0,9 %, parkinsonismus u 3,6 % a tremor u 1,4 % subjektů.

EPS zahrnuje souhrnnou analýzu z následujících termínů: parkinsonismus (zahrnuje extrapyramidovou poruchu, extrapyramidové symptomy, fenomén „on“ a „off“, Parkinsonovu chorobu, parkinsonskou krizi, hypersekreci slin, muskuloskeletální ztuhlost, parkinsonismus, slinění, rigiditu „ozubeného kola“, bradykinezi, hypokinezi, ztuhlost obličeje, svalové napětí, akinezi, ztuhlost šíje, svalovou rigiditu, parkinsonickou chůzi, abnormální glabulární reflex, parkinsonický klidový tremor); akatizie (zahrnuje akatizii, neklid, hyperkinezi a syndrom neklidných nohou); dyskineze (dyskineze, chorea, porucha hybnosti, svalové záškuby, choreoatetóza, atetóza a myoklonus); dystonie (zahrnuje dystonii, cervikální spasmus, emprostotonus, okulogyrickou krizi, oromandibulární dystonii, risus sardonicus, tetanii, hypertonii, tortikolis, mimovolní svalové kontrakce, svalové kontraktury, blefarospasmus, okulogyraci, paralýzu jazyka, faciální spasmus, laryngospasmus, myotonii, opistotonus, orofaryngeální spasmus, pleurotonus, spasmus jazyka a trismus) a tremor.

Zvýšení tělesné hmotnosti

V dlouhodobé randomizované studii vysazení přípravku bylo u 10 % subjektů ve skupině léčené přípravkem TREVICTA a u 1 % subjektů ve skupině s placebem hlášeno abnormální zvýšení tělesné hmotnosti o ≥ 7 % od výchozího bodu dvojité zaslepené části do cílového bodu dvojité zaslepené části. Naproti tomu byla abnormální snížení tělesné hmotnosti (≥ 7 %) od výchozího bodu dvojité zaslepené části do cílového bodu dvojité zaslepené části hlášeno u 1 % subjektů ze skupiny léčené přípravkem TREVICTA a u 8 % subjektů s placebem. Střední hodnota změny tělesné hmotnosti od výchozího bodu dvojité zaslepené části do cílového bodu dvojité zaslepené části byla +0,94 kg ve skupině léčené přípravkem TREVICTA a -1,28 kg ve skupině léčené placebem.

Hyperprolaktinemie

V průběhu dvojité zaslepené fáze dlouhodobé randomizované studie vysazení přípravku bylo ve skupině léčené přípravkem TREVICTA zaznamenáno zvýšení prolaktinu nad referenční rozmezí ($> 13,13$ ng/ml u mužů a $> 26,72$ ng/ml u žen) u vyššího procenta mužů a žen (9 % vs. 3 %), než ve skupině s placebem (5 % vs. 1 %). Ve skupině léčené přípravkem TREVICTA byla střední hodnota změny od výchozího bodu dvojité zaslepené části do cílového bodu dvojité zaslepené části +2,90 ng/ml u mužů (vs. -10,26 ng/ml ve skupině léčené placebem) a +7,48 ng/ml u žen (vs. -32,93 ng/ml ve skupině léčené placebem). U jedné ženy (2,4 %) ve skupině léčené přípravkem TREVICTA se vyskytl nežádoucí účinek amenorea, zatímco u žen ve skupině léčené placebem se nevyskytl žádný s prolaktinem potenciálně související nežádoucí účinek. U mužů z ani jedné skupiny nebyl žádný s prolaktinem potenciálně související nežádoucí účinek zaznamenán.

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 žilní trombembolie, 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Obecně 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 musí léčit odpovídajícím způsobem, jako je intravenózní podání tekutin a/nebo sympatomimetik. V případě závažných extrapyramidových příznaků se mají podávat anticholinergika. Pečlivé sledování a monitorování musí pokračovat až do pacientova uzdravení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Přípravek TREVICTA 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-HT₂ receptory a dopaminergní D₂ receptory. Paliperidon také blokuje alfa₁-adrenergní receptory a v menším rozsahu rovněž H₁-histaminergní a alfa₂-adrenergní receptory. Farmakologická účinnost (+) a (-) enantiomerů paliperidonu je kvalitativně i kvantitativně podobná.

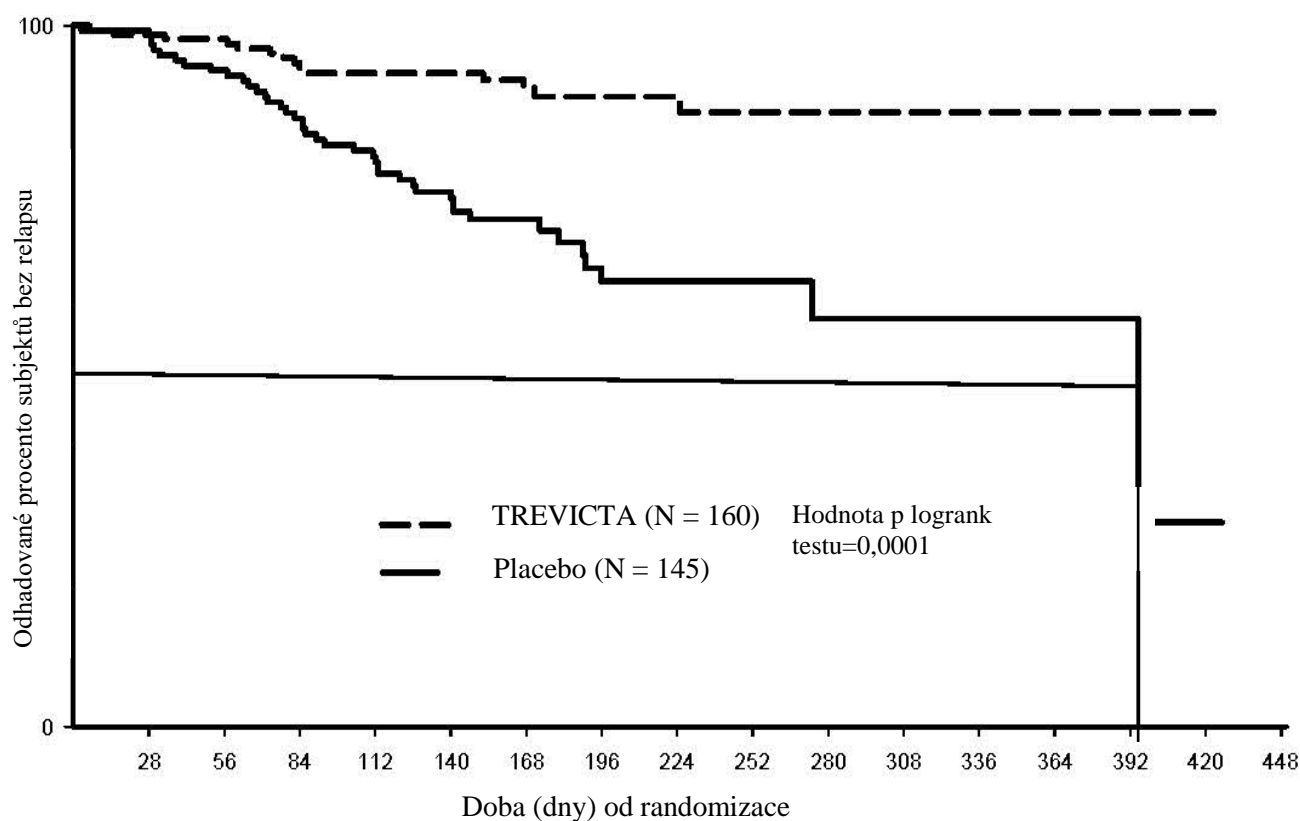
Paliperidon se neváže na cholinergní receptory. Přestože je paliperidon silným D₂-antagonistou, o kterých se předpokládá, že zmírňují příznaky schizofrenie, působí méně katalepticky a snižuje motorické funkce v menším rozsahu než tradiční neuroleptika. Dominující centrální serotoninový antagonismus může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

Klinická účinnost

Účinnost přípravku TREVICTA při udržovací léčbě schizofrenie u subjektů, které jsou adekvátně léčeny po dobu nejméně 4 měsíců 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem s posledními dvěma dávkami ve stejné lékové síle, byla hodnocena v jedné dlouhodobé, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii vysazení přípravku a v jedné dlouhodobé, aktivním komparátorem kontrolované studii non-inferiority. U obou studií bylo primární kritérium hodnocení založeno na výskytu relapsů.

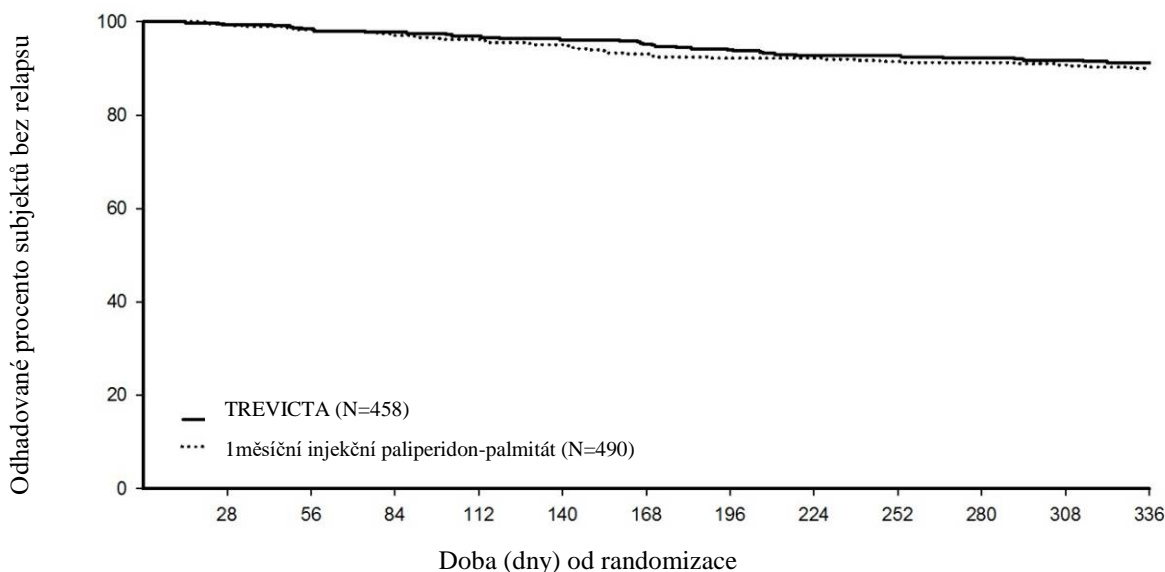
V dlouhodobé randomizované studii vysazení přípravku bylo 506 dospělých subjektů, které splňovaly kritéria DSM-IV pro schizofrenii, zařazeno do otevřené přechodné fáze a léčeno flexibilními dávkami 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu podávaného do deltového nebo gluteálního svalu (50 až 150 mg) po dobu 17 týdnů (k úpravám dávky mohlo dojít v 5. a 9. týdnu). Celkem 379 subjektů pak v otevřené stabilizační fázi dostalo jednu dávku přípravku TREVICTA buď do deltového, nebo do gluteálního svalu (dávka byla 3,5násobkem poslední dávky 1měsíčního paliperidon-palmitátu). Subjekty považované za klinicky stabilní na konci 12týdenní stabilizační fáze pak byly randomizovány do dvojité zaslepené fáze s proměnným trváním v poměru 1:1 do skupiny léčené přípravkem TREVICTA nebo placebem (dávka přípravku TREVICTA byla stejná, jako poslední dávka podaná během stabilizační fáze; tato dávka zůstala v průběhu dvojité zaslepené fáze fixní). V tomto období bylo 305 symptomaticky stabilních subjektů randomizováno do skupiny pokračující v léčbě přípravkem TREVICTA (n = 160) nebo placebem (n = 145) buď do relapsu, předčasného ukončení nebo do konce studie. Primární proměnnou účinnosti byla doba do prvního relapsu. Studie byla ukončena na základě předem plánované předběžné analýzy, kdy bylo randomizováno 283 subjektů a pozorováno 42 příhod relapsu.

Na základě finální analýzy (N = 305), u 42 subjektů (29,0 %) ve skupině s placebem a u 14 subjektů (8,8 %) ve skupině léčené přípravkem TREVICTA došlo k relapsu během dvojité zaslepené fáze. Poměr rizik byl 3,81 (95 % interval spolehlivosti: 2,08, 6,99) což ukazuje na 74 % pokles rizika relapsu u přípravku TREVICTA v porovnání s placebem. Kaplan-Meierova křivka doby do relapsu podle léčebných skupin je uvedena na obrázku 1. Byl zde významný rozdíl ($p < 0,0001$) mezi dvěma léčebnými skupinami v době do relapsu ve prospěch přípravku TREVICTA. Doba do relapsu u skupiny léčené placebem (medián 395 dní) byla významně kratší, než u skupiny léčené přípravkem TREVICTA (medián nemohl být stanoven v důsledku nízkého procenta subjektů s relapsem [8,8 %]).



Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka doby do relapsu – konečná analýza

Ve studii non-inferiority bylo 1 429 akutně nemocných subjektů (výchozí střední hodnota celkového skóre PANSS: 85,7), které splňovaly kritéria DSM-IV pro schizofrenii, zařazeno do otevřené fáze a léčeno 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem po dobu 17 týdnů. Dávku bylo možno upravit (tj. 50 mg, 75 mg, 100 mg nebo 150 mg) v 5. a 9. týdnu a místem injekce mohl být deltový sval nebo gluteální sval. Ze subjektů, které ve 14. a 17. týdnu splňovaly randomizační kritéria, bylo 1 016 randomizováno v poměru 1:1 do skupiny pokračující v měsíčních injekcích 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu nebo do skupiny, která na dobu 48 týdnů přešla na přípravek TREVICTA s 3,5násobkem dávky 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu v 9. a 13. týdnu. Subjekty dostávaly přípravek TREVICTA jednou každé 3 měsíce a v ostatních měsících dostávaly injekční placebovou medikaci k uchování zaslepení. Primárním kritériem hodnocení použitým ve studii bylo procento subjektů, které podle Kaplan-Meierova 48týdenního odhadu na konci 48týdenní dvojité zaslepené fáze nemělo relaps (TREVICTA: 91,2 %, 1měsíční injekční paliperidon-palmitát: 90,0 %). Medián doby do relapsu nemohl být v ani jedné skupině kvůli nízkému procentu subjektů s recidivou stanoven. Rozdíl (95 % interval spolehlivosti) mezi léčebnými skupinami byl 1,2 % (-2,7 %, 5,1 %), čímž se splňuje kritérium non-inferiority založené na rozpětí -10 %. Léčebná skupina s přípravkem TREVICTA tedy nebyla horší než 1měsíční injekční paliperidon-palmitát. Zlepšení ve fungování, měřeno na stupnici Personal and Social Performance (PSP), které bylo pozorováno v průběhu otevřené stabilizační fáze, bylo v průběhu dvojité zaslepené fáze u obou léčebných skupin uchováno.



Obrázek 2: Kaplan-Meierova křivka doby do relapsu porovnávající přípravek TREVICTA a 1měsíční injekční paliperidon-palmitát

Výsledky účinnosti byly v obou studiích u všech populačních podskupin (pohlaví, věk a rasa) shodné.

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

V důsledku mimořádně nízké rozpustnosti ve vodě se 3měsíční léková forma paliperidon-palmitátu po intramuskulární injekci rozpouští pomalu, než se hydrolyzuje na paliperidon a absorbuje do systémového oběhu. Uvolňování léčivé látky začíná už 1. den a trvá až 18 měsíců.

Údaje uvedené v tomto odstavci jsou založeny na populační farmakokinetické analýze. Po jediné intramuskulární dávce přípravku TREVICTA se plasmatické koncentrace paliperidonu postupně zvyšují, přičemž maximálních plasmatických koncentrací se dosáhne s mediánem T_{max} za 30 až 33 dní. Po intramuskulární injekci přípravku TREVICTA v dávkách 175 až 525 mg do deltového svalu bylo v porovnání s injekcí do svalu gluteálního pozorováno v průměru o 11 až 12 % vyšší C_{max} . Profil uvolňování a dávkovací režim přípravku TREVICTA vede k prodlouženým terapeutickým koncentracím. Celková expozice paliperidonu po podání přípravku TREVICTA byla v rozmezí dávek 175 až 525 mg na dávce závislá a přibližně na dávce závislá, pokud jde o C_{max} . Střední hodnota poměru maximum:minimum v rovnovážném stavu u dávky přípravku TREVICTA byla 1,6 po podání do gluteálního svalu a 1,7 po podání do deltového svalu.

Vazba racemického paliperidonu na plasmatické proteiny je 74 %.

Po podání přípravku TREVICTA se (+) a (-) enantiomery paliperidonu přeměňují jeden na druhý, přičemž se dosáhne poměru AUC (+) k (-) přibližně 1,7 až 1,8.

Biotransformace a eliminace

Ve studii perorálního ^{14}C -paliperidonu s okamžitým uvolňováním bylo týden po podání jedné perorální dávky 1 mg ^{14}C -paliperidonu s okamžitým uvolňováním 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 metabolizace, ale žádný neznamenal více než 10 % 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 inhibátorem. Údaje *in vivo* nejsou k dispozici a klinický význam není znám.

Na základě analýzy populační farmakokinetiky se medián zdánlivého biologického poločasu paliperidonu po podání přípravku TREVICTA v dávkovém rozmezí 175 až 525 mg pohyboval od 84 do 95 dní po podání injekce do deltového svalu a od 118 do 139 dní po podání injekce do gluteálního svalu.

Porovnání dlouhodobě působícího 3měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu s jinými lékovými formami paliperidonu

Přípravek TREVICTA je koncipován tak, aby dodával paliperidon po dobu 3 měsíců, zatímco 1měsíční injekční paliperidon-palmitát se podává jednou měsíčně. Přípravek TREVICTA, pokud se podává v dávkách 3,5krát vyšších, než jsou odpovídající dávky 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu (viz bod 4.2), vede k expozicím paliperidonu podobným expozicím dosahovaným pomocí odpovídajících měsíčních dávek 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu a odpovídajících dávek paliperidonu v tabletách s prodlouženým uvolňováním podávaných jednou denně. Rozmezí expozic u přípravku TREVICTA spadá do rozmezí expozic u schválených dávkových sil paliperidonu v tabletách s prodlouženým uvolňováním.

Porucha funkce jater

Paliperidon není v játrech významně metabolizován. Ačkoliv přípravek TREVICTA studován u pacientů s poruchou funkce jater nebyl, u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávkování požadována. Ve studii perorálního paliperidonu u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída B) byly plasmatické koncentrace volného paliperidonu podobné jako u zdravých jedinců. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyl paliperidon studován.

Porucha funkce ledvin

Přípravek TREVICTA nebyl u pacientů s poruchou funkce ledvin systematicky studován. 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 ($\text{CrCl} = 50$ až < 80 ml/min), o 64 % u středně těžké poruchy funkce ledvin ($\text{CrCl} = 30$ až < 50 ml/min) a o 71 % u těžké poruchy funkce ledvin ($\text{CrCl} = 10$ až < 30 ml/min), což odpovídá průměrně 1,5-, 2,6-, resp. 4,8násobnému zvýšení expozice (AUC_{inf}) ve srovnání se zdravými jedinci.

Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza žádný důkaz rozdílů ve farmakokinetice souvisejících s věkem nepřinesla.

Index tělesné hmotnosti (BMI)/tělesná hmotnost

U pacientů s nadváhou a u obézních pacientů byla pozorována nižší hodnota C_{max} . Při zdánlivém rovnovážném stavu přípravku TREVICTA byly minimální koncentrace u normálních pacientů, u pacientů s nadváhou a u obézních pacientů podobné.

Rasa

Populační farmakokinetická analýza žádný důkaz rozdílů ve farmakokinetice souvisejících s rasou nepřinesla.

Pohlaví

Populační farmakokinetická analýza žádný důkaz rozdílů ve farmakokinetice souvisejících s pohlavím nepřinesla.

Vliv kouření

Na základě studií *in vitro* s lidskými jaterními enzymy nebyl paliperidon substrátem pro CYP1A2; kouření by proto nemělo mít na farmakokinetiku paliperidonu vliv. Vliv kouření na farmakokinetiku paliperidonu nebyl u přípravku TREVICTA hodnocen. Populační farmakokinetická analýza založená na údajích získaných pro perorálně podávané tablety s prodlouženým uvolňováním prokázala mírné snížení expozice paliperidonu u kuřáků v porovnání s nekuřáky. Není pravděpodobné, že by tento rozdíl byl 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 vpichu intramuskulární injekce pozorována zánětlivá reakce. Příležitostně došlo k tvorbě abscesu.

Ve studiích reprodukční toxicity s perorálně podávaným risperidonem 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 2,2násobku hladiny expozice u člověka při nejvyšší doporučené dávce 525 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 (laboratorní potkani) a adenomů mléčné žlázy (oba zvířecí druhy). Kancerogenní potenciál intramuskulárně podávaného paliperidon-palmitátu byl hodnocen na potkanech. U samic potkanů došlo při dávkách 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 dávkách 30 a 60 mg/kg/měsíc, což odpovídá 0,6- resp. 1,2násobku úrovně expozice při nejvyšší dávce 525 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 4000
Monohydrát kyseliny citronové
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

Předplněná injekční stříkačka (cyklický olefinový kopolymer) s pístem, zábranou zpětného posuvu a krytkou špičky (brombutylová pryž), s tenkostěnnou bezpečnostní jehlou 22G 1½ palce (0,72 mm x 38,1 mm) a tenkostěnnou bezpečnostní jehlou 22G 1 palec (0,72 mm x 25,4 mm).

Velikosti balení:

Balení obsahuje 1 předplněnou injekční stříkačku a 2 jehly.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Úplný návod k použití a pokyny pro zacházení s přípravkem TREVICTA jsou uvedeny v příbalové informaci (viz *Informace určené lékařům nebo zdravotníkům*).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/14/971/007

EU/1/14/971/008
EU/1/14/971/009
EU/1/14/971/010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. prosince 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>