

## 1. NÁZOV LIEKU

INVEGA 3 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
INVEGA 6 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
INVEGA 9 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
INVEGA 12 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 3 mg paliperidónu.  
Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 6 mg paliperidónu.  
Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 9 mg paliperidónu.  
Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 12 mg paliperidónu.

### Pomocná látka so známym účinkom

Jedna 3 mg tableta obsahuje 13,2 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

Trojvrstvové biele tablety v tvare kapsuly, dlhé 11 mm a s priemerom 5 mm, s potlačou „PAL 3“  
Trojvrstvové béžové tablety v tvare kapsuly, dlhé 11 mm a s priemerom 5 mm, s potlačou „PAL 6“  
Trojvrstvové ružové tablety v tvare kapsuly, dlhé 11 mm a s priemerom 5 mm, s potlačou „PAL 9“  
Trojvrstvové žlté tablety v tvare kapsuly, dlhé 11 mm a s priemerom 5 mm, s potlačou „PAL 12“

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

INVEGA je indikovaná na liečbu schizofrénie u dospelých a dospelievajúcich vo veku 15 rokov a starších.

INVEGA je indikovaná na liečbu schizoafektívnej poruchy u dospelých.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

##### *Schizofrénia (dospelí)*

Odporúčaná dávka INVEGY na liečbu schizofrénie u dospelých je 6 mg jedenkrát denne, podaná ráno. Úvodná titrácia dávky nie je potrebná. U niektorých pacientov môže byť vhodné podávať nižšiu alebo vyššiu dávku v odporúčanom rozmedzí 3 mg až 12 mg raz denne. V takomto prípade je možné upraviť dávkovanie iba po opätovnom zhodnotení klinického stavu. V prípade, že je indikované zvýšenie dávky, odporúča sa zvýšenie o 3 mg/deň a interval zvyšovania má byť zvyčajne dlhší ako 5 dní.

##### *Schizoafektívna porucha (dospelí)*

Odporúčaná dávka INVEGY na liečbu schizoafektívnej poruchy u dospelých je 6 mg jedenkrát denne, podaná ráno. Úvodná titrácia dávky nie je potrebná. U niektorých pacientov môže byť vhodné podávať vyššiu dávku v odporúčanom rozmedzí 6 mg až 12 mg jedenkrát denne. V takomto prípade je možné upraviť dávkovanie iba po opätovnom zhodnotení klinického stavu. V prípade, že je

indikované zvýšenie dávky, odporúča sa zvýšenie o 3 mg/deň a interval zvyšovania má byť zvyčajne dlhší ako 4 dni.

#### *Prechod na liečbu inými antipsychotikami*

K dispozícii nie sú žiadne systematicky zhromaždené údaje o prechode z liečby INVEGOU na liečbu inými antipsychotikami. Vzhľadom na rozdielne farmakodynamické a farmakokinetické profily jednotlivých antipsychotík je možné prejsť na liečbu iným antipsychotikom len pod dohľadom lekára.

#### *Starší pacienti*

Odporúčenia týkajúce sa dávkovania u starších osôb s normálnou funkciou obličiek ( $\geq 80$  ml/min) sú rovnaké ako pre dospelých s normálnou funkciou obličiek. Avšak, starší pacienti môžu mať zníženú funkciu obličiek, a preto sa môže vyžadovať úprava dávkovania podľa funkcie obličiek (pozri nižšie Porucha funkcie obličiek). INVEGA sa musí opatrne používať u starších pacientov s demenciou a rizikovými faktormi pre mozgovú príhodu (pozri časť 4.4). Bezpečnosť a účinnosť u pacientov so schizoafektívnou poruchou starších ako 65 rokov sa nesledovala.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. Keďže INVEGA nebola sledovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, u týchto pacientov sa odporúča zvýšená opatrnosť.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $\geq 50$  do  $< 80$  ml/min) sa odporúča úvodné dávkovanie 3 mg raz denne. Dávka sa môže zvýšiť na 6 mg jedenkrát denne v závislosti na klinickej odpovedi a tolerancii.

U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $\geq 10$  do  $< 50$  ml/min) sa odporúča úvodné dávkovanie INVEGY 3 mg každý druhý deň, ktoré sa môže zvýšiť na 3 mg raz denne po zhodnotení klinického stavu. Keďže INVEGA nebola študovaná u pacientov s klírensom kreatinínu pod 10 ml/min, u týchto pacientov sa používanie neodporúča.

#### *Pediatrická populácia*

*Schizofrénia:* Odporúčaná začiatočná dávka INVEGY v liečbe schizofrénie u dospievajúcich vo veku 15 rokov alebo starších je 3 mg jedenkrát denne, podávaná ráno.

Dospievajúci s hmotnosťou  $< 51$  kg: maximálna odporúčaná denná dávka INVEGY je 6 mg.

Dospievajúci s hmotnosťou  $\geq 51$  kg: maximálna odporúčaná denná dávka INVEGY je 12 mg.

Úprava dávky, ak je indikovaná, sa má urobiť len po opätovnom klinickom posúdení na základe individuálnej potreby pacienta. Ak je indikované zvýšenie dávky, odporúča sa zvýšenie o 3 mg/deň a spravidla sa má uskutočniť v 5-dňových alebo dlhších intervaloch. Bezpečnosť a účinnosť INVEGY v liečbe schizofrénie u dospievajúcich vo veku 12 až 14 rokov sa nestanovila. Údaje dostupné v súčasnosti sú opísané v častiach 4.8 a 5.1, nie je však možné dať odporúčanie na dávkovanie. Použitie INVEGY u detí mladších ako 12 rokov nie je náležité.

*Schizoafektívna porucha:* Bezpečnosť a účinnosť INVEGY v liečbe schizoafektívnej poruchy u pacientov vo veku 12 až 17 rokov sa neskúmala ani nestanovila. Použitie INVEGY u detí mladších ako 12 rokov nie je náležité.

#### *Iné osobitné skupiny pacientov*

Nie je potrebná úprava dávkovania INVEGY v súvislosti s pohlavím, rasou alebo fajčením.

#### Spôsob podávania

INVEGA sa podáva perorálne. Musí sa prehltnúť celá a zapíť nápojom, nesmie sa hrýzť, deliť ani drviť. Účinná látka sa nachádza vo vnútri nevstrebateľného obalu tablety, z ktorej sa uvoľňuje

regulovanou rýchlosťou. Obal tablety sa spolu s nerozpustnými súčasťami jadra z tela vylúči; pacienti sa nemajú znepokojovať, ak občas spozorujú v stolici zvyšky tabliet.

Užívanie INVEGY je potrebné štandardizovať podľa stravovacieho režimu (pozri časť 5.2). Pacienta treba poučiť, aby INVEGU užíval vždy nalačno alebo vždy pri raňajkách a aby nestrídal jeho užívanie nalačno a najedený.

### **4.3 Kontraindikácie**

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

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pacienti so schizoafektívnou poruchou liečení paliperidónom by mali byť pozorne sledovaní, či u nich nedochádza k zmenám z manických symptómov na depresívne.

#### QT interval

Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní INVEGY pacientom so známymi kardiovaskulárnymi ochoreniami alebo s rodinnou anamnézou predĺženého QT intervalu, resp. pri súčasnom užívaní iných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval.

#### Neuroleptický malígny syndróm

Pri liečbe paliperidónom bol hlásený neuroleptický malígny syndróm (NMS), ktorý je charakterizovaný hypertermiou, svalovou rigiditou, vegetatívnou instabilitou, poruchami vedomia a zvýšením sérových hladín kreatínfosfokinázy. Ďalšie klinické prejavy zahŕňajú myoglobínúriu (rabdomyolýza) a akútne zlyhanie funkcie obličiek. Ak sa u pacienta objavia príznaky NMS, je potrebné vysadiť všetky antipsychotiká, vrátane INVEGY.

#### Tardívna dyskineza/extrapiramídové príznaky

Liečba antagonistami dopamínových receptorov sa spája s indukciou tardívnej dyskinezy, ktorá je charakterizovaná rytmickými, mimovoľnými pohybmi, najmä jazyka a/alebo tváre. Ak sa objavia príznaky tardívnej dyskinezy, je potrebné zvážiť vysadenie všetkých antipsychotík, vrátane INVEGY.

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

#### Leukopénia, neutropénia a agranulocytóza

Pri liečbe antipsychotikami, vrátane INVEGY, boli hlásené prípady leukopénie, neutropénie a agranulocytózy. V priebehu postmarketingového sledovania bola agranulocytóza hlásená veľmi zriedkavo (< 1/10 000 pacientov). Pacientov s klinicky významným nízkym počtom leukocytov v anamnéze alebo s liekom indukovanou leukopéniou/neutropéniou treba sledovať prvých niekoľko mesiacov liečby a treba zvážiť prerušenie liečby liekom INVEGA pri prvých známkach klinicky významného poklesu počtu leukocytov, ak nie sú prítomné iné kauzálne faktory. U pacientov s klinicky významnou neutropéniou treba starostlivo sledovať horúčku a iné príznaky alebo znaky infekcie a ihneď ich liečiť, ak sa takéto príznaky alebo znaky objavia. U pacientov so závažnou neutropéniou (absolútny počet neutrofilov < 1 x 10<sup>9</sup>/l) sa má liečba liekom INVEGA prerušiť a sledovať počet leukocytov až do zotavenia.

### Hyperglykémia a diabetes mellitus

Počas liečby paliperidónom bola hlásená hyperglykémia, diabetes mellitus a exacerbácia existujúceho diabetu. V niektorých prípadoch bolo hlásené predchádzajúce zvýšenie telesnej hmotnosti, čo môže byť predispozičný faktor. Veľmi zriedkavo bola hlásená súvislosť s ketoacidózou a zriedkavo s diabetickou kómou. Odporúča sa vhodné klinické sledovanie v súlade s používanými smernicami pre antipsychotiká. U pacientov liečených niektorým atypickým antipsychotikom, vrátane INVEGY, treba sledovať príznaky hyperglykémie (ako polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a u pacientov s diabetes mellitus treba pravidelne sledovať zhoršenie výsledkov glukózy.

### Zvýšenie telesnej hmotnosti

Pri užívaní INVEGY bolo hlásené významné zvýšenie telesnej hmotnosti. Hmotnosť je potrebné pravidelne kontrolovať.

### Hyperprolaktinémia

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

### Ortostatická hypotenzia

Vzhľadom na alfa-sympatolytický účinok môže paliperidón u niektorých pacientov vyvolať ortostatickú hypotenziu. Zo spoločných údajov získaných v troch placebom kontrolovaných 6-týždňových štúdiách s fixnou dávkou INVEGY (3, 6, 9 a 12 mg) vyplýva, že ortostatická hypotenzia sa vyskytovala u 2,5 % pacientov liečených INVEGOU v porovnaní s 0,8 % pacientov užívajúcich placebo. INVEGA sa musí opatrne používať u pacientov so známymi kardiovaskulárnymi ochoreniami (napr. srdcové zlyhanie, infarkt myokardu alebo ischémia, poruchy prenosu srdcového vzruchu), cerebrovaskulárnymi ochoreniami alebo stavmi, ktoré predisponujú pacienta k hypotenzii (napr. dehydratácia a hypovolémia).

### Záchvaty

INVEGA sa musí opatrne používať u pacientov s anamnézou záchvatov alebo iných stavov, kedy je znížený prah záchvatov.

### Možnosť vzniku nepriechodnosti tráviaceho traktu

Keďže INVEGA tableta nie je deformovateľná a výraznejšie nemení svoj tvar v tráviacom trakte, INVEGA sa obvyčajne nemá predpisovať pacientom s výrazným zúžením tráviaceho traktu (patologickým alebo iatrogénnym) alebo pacientom s dysfágiou alebo výraznými problémami pri prehltaní tabliet. U pacientov so známymi striktúrami v súvislosti s prehltaním nedeformovateľných foriem liekov s riadeným uvoľňovaním sa zriedkavo zaznamenali príznaky nepriechodnosti tráviaceho traktu. Vzhľadom na svoju liekovú formu s riadeným uvoľňovaním sa INVEGA má používať len u pacientov, ktorí dokážu prehltnúť celú tabletu.

### Stavy spojené so skrátanou pasážou potravy tráviacim traktom

Stavy spojené so skrátanou pasážou potravy tráviacim traktom, napr. ochorenia sprevádzané chronickou hnačkou, môžu viesť k nižšej absorpcii paliperidónu.

### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sú zvýšené plazmatické hladiny paliperidónu, a preto je u niektorých pacientov potrebná úprava dávkovania (pozri časti 4.2 a 5.2). O pacientoch s klírensom kreatinínu pod 10 ml/min nie sú dostupné žiadne údaje. Z toho dôvodu sa paliperidón nemá podávať pacientom s klírensom kreatinínu pod 10 ml/min.

### Porucha funkcie pečene

O pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda C) nie sú k dispozícii žiadne údaje. Pri používaní paliperidónu u týchto pacientov je potrebná zvýšená opatrnosť.

### Starší pacienti s demenciou

INVEGA nebola sledovaná u starších pacientov s demenciou. Skúsenosti s risperidónom sú použiteľné tiež pre paliperidón.

### *Celková úmrtnosť*

Pri meta-analýze 17 kontrolovaných klinických štúdií sa u starších pacientov s demenciou, ktorí boli liečení inými atypickými antipsychotikami, vrátane risperidónu, aripiprazolu, olanzapínu a kvetiapínu, zistilo vyššie riziko úmrtia v porovnaní s placebom. U pacientov liečených risperidónom bola mortalita 4 % v porovnaní s 3,1 % u pacientov s placebom.

### *Cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie*

V randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických štúdiách sledujúcich pacientov s demenciou, ktorí boli liečení niektorými atypickými antipsychotikami, vrátane risperidónu, aripiprazolu a olanzapínu, sa pozorovalo približne 3-násobne vyššie riziko cerebrovaskulárnych nežiaducich reakcií. Príčina vyššieho rizika nie je známa. INVEGA sa musí opatrne používať u starších pacientov s demenciou a rizikovými faktormi pre mozgovú príhodu.

### Parkinsonova choroba a demencia s prítomnosťou Lewyho teliesok

Pri predpisovaní INVEGY pacientom s Parkinsonovou chorobou alebo demenciou s prítomnosťou Lewyho teliesok (DLB) majú lekári zvážiť pomer prínosu a rizika liečby, pretože obe skupiny pacientov môžu byť ohrozené vznikom neuroleptického malígneho syndrómu, resp. môžu mať vyššiu citlivosť na antipsychotiká. Zvýšená citlivosť na antipsychotiká sa môže prejaviť zmätenosťou, otupenosťou, poruchami rovnováhy, vrátane častých pádov a extrapyramídovými príznakmi.

### Priapizmus

Zaznamenalo sa, že antipsychotiká (vrátane risperidónu) s  $\alpha$ -adrenergickými blokujúcimi účinkami vyvolávajú priapizmus. V postmarketingovom sledovaní sa priapizmus zaznamenal tiež s paliperidónom, ktorý je aktívnym metabolitom risperidónu. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali urgentnú lekársku pomoc v prípade, že priapizmus pretrváva viac ako 3-4 hodiny.

### Regulácia telesnej teploty

Antipsychotikám sa pripisuje porucha schopnosti organizmu znížiť teplotu telesného jadra. Pri predpisovaní INVEGY pacientom, ktorí sa dostávajú do situácií vedúcich k zvýšeniu teploty telesného jadra, napr. nadmerné cvičenie, pobyt vo veľkých horúčavách, súčasné užívanie látok s anticholinergným účinkom alebo dehydratácia, sa odporúča zvýšená opatrnosť.

### Venózna tromboembólia

Pri užívaní antipsychotík boli hlásené prípady venózne tromboembólie (VTE). Keďže sa u pacientov užívajúcich antipsychotiká často objavujú získané rizikové faktory pre vznik VTE, pred liečbou s INVEGOU a počas nej treba zistiť všetky možné rizikové faktory VTE a prijať preventívne opatrenia.

### Antiemetický účinok

V predklinických štúdiách s paliperidónom sa pozoroval antiemetický účinok. Tento účinok, ak sa vyskytne u ľudí, môže maskovať príznaky predávkovania niektorými liekmi alebo niektoré stavy, napr. obštrukciu tráviaceho traktu, Reyov syndróm alebo nádor mozgu.

### Pediatrická populácia

V tejto populácii sa má pozorne sledovať sedatívny účinok INVEGY. Zmena času podávania INVEGY môže zlepšiť sedatívne pôsobenie na pacienta.

Vzhľadom na možný účinok predĺženej hyperprolaktinémie na rast a sexuálne dozrievanie u dospievajúcich sa má zvážiť pravidelné klinické zhodnotenie endokrinologického stavu, vrátane merania výšky, hmotnosti, sexuálneho dozrievania, sledovania menšuačného cyklu a iných potenciálnych účinkov súvisiacich s prolaktínom.

Počas liečby s INVEGOU sa majú tiež pravidelne vyšetrovať extrapyramídové príznaky a iné poruchy pohybu.

Osobitné odporúčania na dávkovanie v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

#### Peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky

Peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky (IFIS, z angl. intraoperative floppy iris syndrome) sa pozoroval počas operácie katarakty u pacientov liečených liekmi s alfa 1a-adrenergným antagonistickým účinkom, ako napr. INVEGA (pozri časť 4.8).

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

#### Pomocné látky

Obsah laktózy (*týka sa len 3 mg tablet*)

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, deficitu laktázy laponského typu alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

#### Obsah sodíka

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

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Odporúča sa zvýšená opatrnosť pri predpisovaní INVEGY v kombinácii s liekmi, ktoré predlžujú QT interval, napr. antiarytmiká zo skupiny IA (napr. chinidín, disopyramid) a III (napr. amiodarón, sotalol), niektorými antihistaminikami, niektorými inými antipsychotikami a niektorými antimalarikami (napr. meflochín).

#### Možný účinok INVEGY na iné lieky

Nepredpokladá sa, že by paliperidón mal klinicky významné farmakokinetické interakcie s liekmi metabolizovanými izoenzymami cytochrómu P-450. Štúdie *in vitro* poukazujú na to, že paliperidón nie je induktorom aktivity CYP1A2.

Vzhľadom na primárne centrálné účinky paliperidónu (pozri časť 4.8) sa INVEGA musí opatrne používať v kombinácii s inými liekmi s centrálnym účinkom, napr. anxiolytikami, s väčšinou antipsychotík, hypnotikami, opiátmi, atď. alebo s alkoholom.

Paliperidón môže inhibovať účinok levodopy alebo iných dopamínových agonistov. Ak je táto kombinácia potrebná, najmä u pacientov s Parkinsonovou chorobou v terminálnom štádiu, je nutné predpísať najnižšiu účinnú dávku oboch liekov.

Vzhľadom na možnosť vyvolania ortostatickej hypotenzie (pozri časť 4.4), pri podávaní INVEGY s inými látkami s takýmto potenciálom, napr. iné antipsychotiká, tricyklíká, môže vzniknúť aditívny účinok.

Odporúča sa zvýšená opatrnosť, ak sa paliperidón užíva v kombinácii s inými liekmi, ktoré môžu znižovať prah kŕčov (t.j. fenotiazíny alebo butyrofenóny, klozapín, tricyklíká alebo SSRI, tramadol, meflochín, atď.).

Neuskutočnili sa žiadne štúdie zamerané na interakciu medzi INVEGOU a lítiom, farmakokinetická interakcia je však nepravdepodobná.

Súčasné podávanie INVEGY 12 mg raz denne a tablet divalproexu sodného s predĺženým uvoľňovaním (500 mg až 2 000 mg jedenkrát denne) neovplyvnilo ustálený stav farmakokinetiky

valproátu. Súčasné podávanie INVEGY a tabliet divalproexu sodného s predĺženým uvoľňovaním zvýšili expozíciu paliperidónu (pozri nižšie).

#### Možný účinok iných liekov na INVEGU

V štúdiách *in vitro* sa zistilo, že izoenzýmy CYP2D6 a CYP3A4 majú minimálny význam v metabolizme paliperidónu, avšak v štúdiách *in vitro* a *in vivo* sa nezistilo, že by tieto izoenzýmy mali významnú úlohu v metabolizme paliperidónu. Pri súčasnom podávaní INVEGY s paroxetínom, ktorý je silným inhibítorom izoenzýmu CYP2D6, sa nepozorovali žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku paliperidónu. V štúdiách *in vitro* sa preukázalo, že paliperidón je substrátom P-glykoproteínu (P-gp).

Súčasné podávanie INVEGY jedenkrát denne s 200 mg karbamazepínu dvakrát denne spôsobilo pokles  $C_{max}$  a AUC paliperidónu v ustálenom stave približne o 37 %. Tento pokles je v značnej miere spôsobený 35 % zvýšením renálneho klírensu paliperidónu pravdepodobne v dôsledku indukcie renálneho P-gp karbamazepínom. Menší pokles v množstve nezmeneného liečiva vylúčeného močom naznačuje, že počas súčasného užívania spolu s karbamazepínom bol menší vplyv na metabolizmus CYP alebo na biologickú dostupnosť paliperidónu. Väčší pokles plazmatickej koncentrácie paliperidónu sa môže vyskytnúť po vyšších dávkach karbamazepínu. Pri začatí liečby karbamazepínom treba prehodnotiť dávku INVEGY a ak je potrebné, zvýšiť ju. Naopak, pri ukončení liečby karbamazepínom sa má dávka INVEGY prehodnotiť a ak je to potrebné, znížiť. Trvá 2-3 týždne, kým sa dosiahne úplná indukcia a po vysadení induktora sa účinok za rovnaký čas vytratí. Ostatné lieky alebo rastlinné liečivá, ktoré sú induktormi, napr. rifampicín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), môžu mať na paliperidón podobný vplyv.

Lieky, ktoré ovplyvňujú čas prechodu gastrointestinálnym traktom, môžu ovplyvniť absorpciu paliperidónu, napr. metoklopramid.

Súčasné podávanie jednej dávky INVEGY 12 mg a tabliet divalproexu sodného s predĺženým uvoľňovaním (dve 500 mg tablety jedenkrát denne) malo za následok cca 50 % zvýšenie  $C_{max}$  a AUC paliperidónu. Po klinickom zhodnotení by sa pri súčasnom podávaní INVEGY a valproátu malo zvážiť zníženie dávky INVEGY.

#### Súčasné užívanie INVEGY s risperidónom

Súčasné užívanie INVEGY s perorálne užívaným risperidónom sa neodporúča, pretože paliperidón je aktívnym metabolitom risperidónu a táto kombinácia môže mať aditívny účinok paliperidónu.

#### Súbežné užívanie INVEGY so psychostimulanciami

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

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití paliperidónu počas gravidity.

V štúdiách na zvieratách paliperidón nemal žiadne teratogénne účinky, avšak pozorovali sa niektoré formy reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). U novorodencov po pôrode, ktorí boli vystavení počas tretieho trimestra gravidity antipsychotikám (vrátane paliperidónu), existuje riziko vzniku nežiaducich reakcií zahŕňajúcich extrapyramídové príznaky a/alebo príznaky z vysadenia lieku, ktoré sa môžu líšiť v závažnosti a trvaní. Boli hlásené agitácia, hypertónia, hypotónia, tremor, somnolencia, respiračná tieseň alebo ťažkosti pri kŕmení. Preto majú byť novorodenci starostlivo sledovaní. INVEGA sa nesmie užívať počas gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutné. Ak je potrebné počas gravidity vysadiť tento liek, musí sa to robiť postupne.

### Laktácia

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

### Fertilita

V preklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne relevantné vplyvy.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Paliperidón môže mať malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje kvôli potenciálnemu vplyvu na nervový systém a zrak (pozri časť 4.8). Z toho dôvodu je potrebné pacientov poučiť, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, kým nebude známe, ako reagujú na INVEGU.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Dospelí

#### *Súhrn bezpečnostného profilu*

Nežiaduce reakcie na liek najčastejšie uvádzané v klinických štúdiách s dospelými boli bolesť hlavy, insomniá, útlm/somnolencia, parkinsonizmus, akatázia, tachykardia, tremor, dystónia, infekcia horných dýchacích ciest, úzkosť, točenie hlavy, zvýšenie telesnej hmotnosti, nauzea, agitovanosť, zápcha, vracanie, únava, depresia, dyspepsia, diareja, sucho v ústach, bolesť zubov, muskuloskeletálna bolesť, hypertenzia, asténia, bolesť chrbta, predĺžený QT interval na elektrokardiograme a kašeľ.

Medzi nežiaduce reakcie na liek, ktoré boli pravdepodobne závislé na dávke, patrila bolesť hlavy, útlm/somnolencia, parkinsonizmus, akatázia, tachykardia, dystónia, točenie hlavy, tremor, infekcia horných dýchacích ciest, dyspepsia a muskuloskeletálna bolesť.

V štúdiách schizoafektívnej poruchy sa z celkovej skupiny užívajúcich INVEGU objavili nežiaduce účinky vo väčšej miere u pacientov, ktorí dostávali súbežne liečbu antidepresívom alebo stabilizátorom nálady, v porovnaní s tými pacientami, ktorí boli liečení INVEGOU v monoterapii.

### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

V klinických štúdiách a v postmarketingovom sledovaní paliperidónu sa vyskytli nasledujúce nežiaduce reakcie na liek usporiadané podľa kategórie frekvencie odhadnutej z klinických štúdií s liekom INVEGA u dospelých. Výskyt nežiaducich reakcií sa uvádza nasledovne: *veľmi časté* ( $\geq 1/10$ ), *časté* ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), *menej časté* ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), *zriedkavé* ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), *veľmi zriedkavé* ( $< 1/10\,000$ ) a *neznáme* (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia na liek				
	Frekvencia				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, sínusitída, infekcia močových ciest, chrípka	pneumónia, infekcia dýchacej sústavy, cystitída, infekcia ucha, tonzilitída	infekcia oka, onychomykóza, celulitída, akarodermatitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému			pokles počtu bielych krviniek, trombocytopenia, anémia, znížený hematokrit	agranulocytóza <sup>c</sup> , neutropénia, zvýšený počet eozinofilov	
Poruchy imunitného systému				anafylaktická reakcia, hypersenzitivita	



<b>Poruchy endokrinného systému</b>			hyperprolaktinémia <sup>a</sup>	neprimerané vylučovanie antidiuretického hormónu <sup>c</sup> , prítomnosť glukózy v moči	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšená chuť do jedla, zníženie telesnej hmotnosti, znížená chuť do jedla	diabetes mellitus <sup>d</sup> , hyperglykémia, zväčšenie obvodu pása, anorexia, zvýšená hladina triglyceridov v krvi	intoxikácia vodou, diabetická ketoacidóza <sup>c</sup> , hypoglykémia, polydipsia, zvýšená hladina cholesterolu v krvi	hyperinzulinémia
<b>Psychické poruchy</b>	insomnia <sup>e</sup>	mánia, agitácia, depresia, úzkosť	poruchy spánku, stav zmätenosti, pokles libida, anorgazmia, nervozita, nočné mory	katatónia, somnambulizmus, citová otupenosť <sup>c</sup>	
<b>Poruchy nervového systému</b>	parkinsonizmus <sup>b</sup> , akatázia <sup>b</sup> , útlm/somnolencia, bolesti hlavy	dystónia <sup>b</sup> , točenie hlavy, dyskinéza <sup>b</sup> , tremor <sup>b</sup>	tardívna dyskinéza, záchvat <sup>e</sup> , synkopa, psychomotorická hyperaktivita, posturálne závraty, porucha pozornosti, dyzartria, dysgeúzia, hypoestézia, parestézia	neuroleptický malígny syndróm, cerebrálna ischemia, nereagovanie na stimuly <sup>c</sup> , strata vedomia, znížená hladina vedomia <sup>c</sup> , diabetická kóma <sup>e</sup> , porucha rovnováhy, abnormálna koordinácia, titubácia <sup>c</sup>	
<b>Poruchy oka</b>		rozmazané videnie	fotofóbia, konjunktivitída, suché oko	glaukóm, porucha hybnosti oka <sup>c</sup> , prevracanie očí <sup>c</sup> , zvýšené slzenie, okulárna hyperémia	
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			závrat, tinitus, bolesť ucha		
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		atrioventrikulárna blokáda, porucha vedenia, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme, bradykardia, tachykardia	sínusová arytmia, abnormálny elektrokardiogram, palpitácie	atriálna fibrilácia, syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie <sup>c</sup>	
<b>Poruchy ciev</b>		ortostatická hypotenzia, hypertenzia	hypotenzia	pľúcna embólia, venózna trombóza, ischemia, začervenanie	
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		faryngolaryngeálna bolesť, kašeľ, upchanie nosa	dyspnoe, sipot, epistaxa	syndróm spánkového apnoe, hyperventilácia, aspiračná pneumónia, kongescia dýchacieho traktu, dysfónia	pľúcna kongescia

<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		bolesť brucha, abdominálny diskomfort vracanie, nauzea, zápcha, diareja, dyspepsia, sucho v ústach, bolesť zubov	opuch jazyka, gastroenteritída, dysfágia, flatulencia	pankreatitída <sup>c</sup> , obštrukcia tenkého čreva, ileus, inkontinencia stolice, fekalóm <sup>c</sup> , cheilitída	
<b>Poruchy pečene a žľazových ciest</b>		zvýšená hladina transamináz	zvýšená hladina gamaglutamyl-transferázy, zvýšená hladina hepatálnych enzýmov	žltáčka	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		pruritus, vyrážka	urtikária, alopecia, ekzém, akné	angioedém, lieková vyrážka <sup>c</sup> , hyperkeratóza, suchá koža, erytém, sfarbenie kože, seboroická dermatitída, lupiny	
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		muskuloskeletálna bolesť, bolesť chrbta, artralgia	zvýšená hladina kreatín fosfokinázy v krvi, svalové kŕče, stuhnutosť kĺbov, opuch kĺbov, svalová slabosť, bolesť krku	rabdomyolýza <sup>c</sup> , neprirodzený postoj <sup>c</sup>	
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>			inkontinencia, polakizúria, zadržiavanie moču, dyzúria		
<b>Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období</b>				novorodenecký syndróm z vysadenia lieku (pozri časť 4.6) <sup>c</sup>	
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>		amenorea	erektálna dysfunkcia, porucha ejakulácie, porucha menštruácie <sup>c</sup> , galaktorea, sexuálna dysfunkcia, bolesť prsníkov, ťažkosti s prsníkmi	priapizmus <sup>c</sup> , oddialenie menštruácie <sup>c</sup> , gynekomastia, naliatie prsníkov, zväčšenie prsníkov <sup>c</sup> , výtok z prsníkov, vaginálny výtok	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		pyrexia, asténia, únava	edém tváre, edém <sup>c</sup> , triaška, zvýšená telesná teplota, neprirodzená chôdza, smäd, bolesť na hrudi, ťažkosti na hrudi, nevoľnosť	hypotermia <sup>c</sup> , znížená telesná teplota <sup>c</sup> , syndróm z vysadenia <sup>c</sup> , indurácia <sup>c</sup>	
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>			pád		

<sup>a</sup> Pozrite nižšie „Hyperprolaktinémia“.

<sup>b</sup> Pozrite nižšie „Extrapyramídové symptómy“.

<sup>c</sup> Nebolo pozorované v klinických štúdiách s liekom INVEGA, ale pri postmarketingovom používaní paliperidónu.

<sup>d</sup> V placebom kontrolovaných pivotných štúdiách bol u 0,05 % pacientov liečených liekom INVEGA hlásený diabetes mellitus v porovnaní s 0 % v skupine s placebom. Celková incidencia zo všetkých klinických štúdií bola 0,14 % zo všetkých pacientov liečených liekom INVEGA.

<sup>e</sup> **Insomnia zahŕňa:** počiatočnú insomniu, insomniu strednej fázy spánku; **Záchvaty zahŕňajú:** záchvaty typu grand mal; **Edém zahŕňa:** generalizovaný edém, periférny edém, jamkovitý edém. **Porucha menštruácie zahŕňa:** nepravidelnú menštruáciu, oligomenoreu.

### Nežiaduce účinky zaznamenané s liekovými formami risperidónu

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

Okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií boli pri použití risperidónu zaznamenané nasledujúce nežiaduce reakcie a ich výskyt možno očakávať pri lieku INVEGA.

**Psychické poruchy:** porucha príjmu potravy súvisiaca so spánkom

**Poruchy nervového systému:** cerebrovaskulárna porucha

**Poruchy oka:** syndróm vlajúcej dúhovky (peroperačný)

**Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:** šelest

**Poruchy kože a podkožného tkaniva:** Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Extrapyramídové symptómy (EPS)*

V klinických štúdiách týkajúcich sa schizofrénie sa nepozorovali žiadne rozdiely medzi placebom a 3 mg a 6 mg dávkami INVEGY. EPS v závislosti od dávky sa pozorovali pri oboch vyšších dávkach INVEGY (9 mg a 12 mg). V klinických štúdiách týkajúcich sa schizoafektívnej poruchy bola pozorovaná incidencia EPS vo väčšej miere ako u placebo vo všetkých dávkovacích skupinách bez zrejmej spojitosti s dávkou.

Sumárna analýza EPS zahŕňala nasledujúce symptómy: Parkinsonizmus (zahŕňa hypersekreciu slín, muskuloskeletálnu stuhnutosť, parkinsonizmus, slintanie, rigiditu (fenomén ozubeného kolesa), bradykinézu, hypokinézu, maskovitú tvár, svalovú stuhnutosť, akinézu, rigiditu šije, svalovú rigiditu, parkinsonickú chôdzu a abnormálny glabulárny reflex, parkinsonický kľudový tremor), akatízia (vrátane akatízie, nepokoja, hyperkinézy a syndrómu nepokojných nôh), dyskineza (dyskineza, svalové záškľby, choreoatetóza, atetóza a myoklonus), dystónia (vrátane dystónie, hypertónie, tortikolis, samovoľných svalových kontrakcií, skrútenia svalov, blefarospazmu, okulogyracie, paralýzy jazyka, kŕča tváre, laryngospazmu, myotónie, opistotonu, orofaryngeálneho kŕča, pleurotonu, kŕča jazyka a trizmu) a tremor. Treba poznamenať, že je zahrnuté širšie spektrum príznakov, ktoré nemusia mať nevyhnutne extrapyramídový pôvod.

#### *Zvýšenie telesnej hmotnosti*

V klinických štúdiách týkajúcich sa schizofrénie porovnávajúcich podiely pacientov s prírastkom telesnej hmotnosti  $\geq 7\%$  sa zistil podobný výskyt zvýšenia telesnej hmotnosti u pacientov užívajúcich INVEGU v dávke 3 mg a 6 mg ako u pacientov užívajúcich placebo, resp. vyšší výskyt u pacientov užívajúcich INVEGU v dávke 9 mg a 12 mg v porovnaní s placebom.

V klinických štúdiách týkajúcich sa schizoafektívnej poruchy sa vyskytlo zvýšenie telesnej hmotnosti o viac ako 7 % u vyššieho percenta pacientov liečených pomocou INVEGY (5 %) v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (1 %). V štúdiu, ktorá skúmala dve dávkovacie skupiny (pozri časť 5.1) bolo zvýšenie telesnej hmotnosti o viac ako 7 % u 3 % v skupine s nižšou dávkou (3 – 6 mg), u 7 % v skupine s vyššou dávkou (9 – 12 mg) a u 1 % v skupine s placebom.

#### *Hyperprolaktinémia*

V klinických štúdiách týkajúcich sa schizofrénie sa u 67 % pacientov liečených INVEGOU pozorovalo zvýšenie sérovej hladiny prolaktínu. Nežiaduce reakcie, ktoré môžu svedčiť o zvýšených hladinách prolaktínu (napr. amenorea, galaktorea, poruchy menštruácie, gynekomastia), sa celkovo zaznamenali u 2 % pacientov. Najvyššie priemerné zvýšenie sérovej hladiny prolaktínu sa obvyčajne pozorovalo na 15. deň liečby, ale vyššie hladiny ako na začiatku pretrvávali aj na konci štúdie.

### Účinky tejto triedy liekov

Pri použití antipsychotík sa môže vyskytnúť predĺženie QT intervalu, ventrikulárne arytmie (ventrikulárna fibrilácia, ventrikulárna tachykardia), náhle nevysvetliteľné úmrtie, zástava srdca a torsade de pointes. Pri užívaní antipsychotík boli s neznámou frekvenciou hlásené prípady venózneho tromboembolizmu, vrátane prípadov pľúcnej embólie a prípadov hlbokaj žilovej trombózy.

Paliperidón je aktívny metabolit risperidónu. Bezpečnostný profil risperidónu môže byť relevantný.

### Starší pacienti

V štúdií zahrňajúcej starších pacientov so schizofréniou sa pozoroval podobný bezpečnostný profil paliperidónu ako u mladších pacientov. INVEGA sa neskúšala u starších pacientov s demenciou. V klinických štúdiách s niektorými atypickými antipsychotikami sa zaznamenalo zvýšené riziko úmrtia a cerebrovaskulárnych príhod (pozri časť 4.4).

### Pediatrická populácia

#### *Súhrn bezpečnostného profilu*

V jednej krátkodobej štúdií a dvoch dlhodobých štúdiách s paliperidónom, tabletami s predĺženým uvoľňovaním, ktoré sa uskutočnili u dospievajúcich so schizofréniou vo veku 12 rokov a starších, bol celkový bezpečnostný profil podobný ako u dospelých. V zlúčenej populácii dospievajúcich so schizofréniou (vo veku 12 rokov a starší, N = 545) liečených s INVEGOU, boli frekvencia a typ nežiaducich účinkov podobné ako u dospelých s výnimkou nasledujúcich nežiaducich reakcií na liek, ktoré boli častejšie hlásené u dospievajúcich dostávajúcich INVEGU ako u dospelých užívajúcich INVEGU (a častejšie ako placebo): sedácia/somnolencia, parkinsonizmus, zvýšenie hmotnosti, infekcia horných dýchacích ciest, akatízia a tremor boli u dospievajúcich hlásené veľmi často ( $\geq 1/10$ ); bolesť brucha, galaktorea, gynekomastia, akné, dyzartria, gastroenteritída, epistaxa, infekcia ucha, zvýšenie hladiny triglyceridov v krvi a vertigo boli u dospievajúcich hlásené často ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

#### *Extrapyramídové symptómy (EPS)*

V krátkodobej placebom kontrolovanej štúdií so stanovenou dávkou u dospievajúcich, bola incidencia EPS vyššia ako u placebo pri všetkých dávkach INVEGY, so zvýšením frekvencie EPS pri vyšších dávkach. Napriec všetkými štúdiami s dospievajúcimi boli EPS častejšie u dospievajúcich ako u dospelých pre každú dávku INVEGY.

#### *Zvýšenie telesnej hmotnosti*

V krátkodobej placebom kontrolovanej štúdií so stanovenou dávkou u dospievajúcich mal vyšší podiel pacientov liečených INVEGOU (6-19 % v závislosti na dávke) nárast telesnej hmotnosti o  $\geq 7$  % v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (2 %). Spojitosť s dávkou nebola zrejma. V dlhodobej 2-ročnej štúdií pacienti s expozíciou lieku INVEGA počas oboch dvojito zaslepenej a otvorenej štúdie hlásili mierny prírastok hmotnosti (4,9 kg).

U dospievajúcich sa má prírastok hmotnosti posudzovať v porovnaní s očakávaným normálnym rastom.

#### *Prolaktín*

V 2-ročnej, otvorenej liečebnej štúdií s INVEGOU u dospievajúcich so schizofréniou, sa zvýšené hladiny prolaktínu v sére vyskytli u 48 % žien a 60 % mužov. Nežiaduce reakcie, ktoré môžu naznačovať nárast hladín prolaktínu (napr. amenorea, galaktorea, poruchy menštruácie, gynekomastia) boli hlásené celkovo u 9,3 % osôb.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## **4.9 Predávkovanie**

Vo všeobecnosti sa predávkovanie pravdepodobne prejaví prejavmi a príznakmi, ktoré sú vystupňovanými známymi farmakologickými účinkami paliperidónu, t.j. ospalosť a sedácia, tachykardia a hypotenzia, predĺženie QT intervalu a extrapyramídové príznaky. Torsade de pointes a ventrikulárna fibrilácia boli hlásené v súvislosti s predávkovaním. Pri akútnom predávkovaní je potrebné zvážiť možnosť predávkovania pri užívaní viacerých liekov.

Pri hodnotení nutnosti liečby a rekonvalescencie je potrebné zvážiť charakter liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním. Nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum pre paliperidón. Je potrebné použiť všeobecné podporné opatrenia. Majú sa zabezpečiť a udržať voľné dýchacie cesty a dostatočná oxygenácia a ventilácia. Okamžite je potrebné začať sledovanie kardiovaskulárnych parametrov, vrátane kontinuálneho monitorovania EKG, vzhľadom na možné poruchy srdcového rytmu. Hypotenziu a zlyhanie cirkulácie je potrebné liečiť vhodnými postupmi, vrátane intravenózneho podania tekutín alebo aplikácie sympatomimetík. Je potrebné zvážiť podanie aktívneho uhlia spolu s laxatívom. V prípade vážnych extrapyramídových príznakov sa majú podať parasympatolytiká. Pacienta je potrebné pozorne sledovať až do jeho zotavenia.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

INVEGA obsahuje racemickú zmes (+)- a (-) paliperidónu.

#### Mechanizmus účinku

Paliperidón je selektívny blokátor monoamínových účinkov, ktorého farmakologické vlastnosti sa líšia od tradičných neuroleptík. Paliperidón sa pevne viaže na serotoninergné 5-HT<sub>2</sub> receptory a na dopamínergné D<sub>2</sub> receptory. Paliperidón inhibuje aj alfa<sub>1</sub>-adrenergné receptory a v menšom rozsahu inhibuje aj histamínergné H<sub>1</sub> receptory a alfa<sub>2</sub>-adrenergné receptory. Farmakologická aktivita (+)- a (-)-enantiomérov paliperidónu je kvalitatívne a kvantitatívne podobná.

Paliperidón sa neviaže na cholinergné receptory. Aj keď je paliperidón silným antagonistom dopamínových D<sub>2</sub>-receptorov, u ktorého sa predpokladá, že zmiernuje pozitívne príznaky schizofrénie, vyvoláva menej výraznú katalepsiu a zoslabuje motorické funkcie v menšom rozsahu ako tradičné neuroleptiká. Prevažná inhibícia serotonínu môže znižovať sklon paliperidónu k vyvolaniu extrapyramídových vedľajších účinkov.

#### Klinická účinnosť

##### *Schizofrénia*

Účinnosť INVEGY sa preukázala pri liečbe schizofrénie v troch multicentrických, placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených, 6-týždňových štúdiách zahŕňajúcich pacientov, ktorí spĺňali kritériá DSM-IV pre schizofréniu. Dávkovanie INVEGY bolo rôzne vo všetkých štúdiách a pohybovalo sa v rozmedzí 3-15 mg jedenkrát denne. Primárny sledovaný parameter účinnosti bol definovaný ako zníženie celkového skóre škály pozitívneho a negatívneho syndrómu (PANSS), ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke. PANSS je validovaná viacpoložková škála skladajúca sa z piatich faktorov na hodnotenie pozitívnych symptómov, negatívnych symptómov, dezorganizovaného myslenia, nekontrolovanej hostility/vzrušenia a úzkosti/depresie. Všetky sledované dávky INVEGY sa líšili od placebo na 4. deň ( $p < 0,05$ ). Medzi sekundárne sledované parametre účinnosti patrila stupnica osobnej a sociálnej výkonnosti (PSP) a stupnica klinického celkového dojmu – závažnosti (CGI-S). Vo všetkých troch štúdiách mala INVEGA lepší účinok na PSP a CGI-S ako placebo. Účinnosť sa tiež hodnotila výpočtom reakcie na liečbu (definovaná ako pokles celkovej hodnoty PANSS o  $\geq 30$  %) ako sekundárneho parametra.

Štúdie týkajúce sa schizofrénie: Stupnica pozitívneho a negatívneho syndrómu pre schizofréniu (PANSS) Celková hodnota – zmena na konci (LOCF) oproti východiskovej hodnote pre štúdie R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 a R076477-SCH-305: analýza celej skupiny s plánovanou liečbou					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
<b>R076477-SCH-303</b>	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Priemerná východisková hodnota (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Priemerná zmena (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
p-hodnota (vs. placebo)			<0,001	<0,001	<0,001
Rozdiel priemerov LS (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
<b>R076477-SCH-304</b>	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Priemerná východisková hodnota (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Priemerná zmena (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
p-hodnota (vs. placebo)			0,006		<0,001
Rozdiel priemerov LS (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
<b>R076477-SCH-305</b>	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Priemerná východisková hodnota (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Priemerná zmena (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
p-hodnota (vs. placebo)		<0,001		<0,001	
Rozdiel priemerov LS (SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Poznámka: Negatívna zmena hodnoty odráža zlepšenie stavu. Vo všetkých 3 štúdiách sa použila aktívna kontrola (olanzapín v dávke 10 mg). LOCF = Last Observation Carried Forward (metóda prevedenia výsledkov z posledného pozorovania pacienta). Použila sa PANSS verzia 1-7. V štúdiu R076477-SCH-305 sa sledovala aj 15 mg dávka, avšak výsledky nie sú uverejnené, pretože použitá dávka presahuje najvyššiu odporúčanú dennú dávku 12 mg.

Štúdie týkajúce sa schizofrénie: Pomer respondérov v koncovom bode (LOCF) Štúdie R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 a R076477-SCH-305: analýza celej skupiny so zámerom liečby („intent-to-treat“ populácia)					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
<b>R076477-SCH-303</b>					
N	126		123	122	129
Respondéri, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Non-respondéri, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
p-hodnota (vs. placebo)	--		<0,001	0,001	<0,001
<b>R076477-SCH-304</b>					
N	105		110		111
Respondéri, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
Non-respondéri, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)		54 (48,6)
p-hodnota (vs. placebo)	--		0,025		0,012
<b>R076477-SCH-305</b>					
N	120	123		123	
Respondéri, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)	
Non-respondéri, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)	
p-hodnota (vs. placebo)	--	0,001		<0,001	

V dlhodobej štúdiu skúmajúcej zachovanie účinnosti bola INVEGA významne účinnejšia ako placebo z hľadiska udržania kontroly symptómov a oddialenia relapsu schizofrénie. Po 6-týždňovej liečbe akútnej epizódy a stabilizácii stavu po ďalšej 8-týždňovej liečbe pomocou INVEGY (dávkovanie 3-15 mg raz denne) boli pacienti randomizovaní pomocou dvojitého zaslepenia na pokračovanie liečby INVEGOU alebo podávanie placebo až do relapsu príznakov schizofrénie. Štúdia bola ukončená skôr z dôvodu významne dlhšieho času do vzniku recidívy u pacientov liečených INVEGOU v porovnaní s placebom ( $p = 0,0053$ ).

### *Schizoafektívna porucha*

Účinnosť INVEGY sa preukázala pri akútnej liečbe psychotických alebo manických symptómov schizoafektívnej poruchy v dvoch placebom kontrolovaných, 6-týždňových štúdiách u mladších dospelých pacientov. Zúčastnení pacienti 1) splňali kritériá DSM-IV pre schizoafektívnu poruchu, ako to bolo potvrdené štruktúrovaným klinickým rozhovorom pre poruchy DSM-IV, 2) mali celkové PANSS skóre minimálne 60 a 3) mali významné afektívne symptómy potvrdené skóre aspoň 16 v Youngovej škále pre hodnotenie mánie (YMRS) a/alebo Hamiltonovej škále pre hodnotenie depresie (HAM-D 21). Populácia zahŕňala pacientov s bipolárnym aj depresívnym typom schizoafektívnej poruchy. V jednej z týchto štúdií sa účinnosť vyhodnocovala u 211 pacientov, ktorí dostávali flexibilné dávky INVEGY (3 – 12 mg jedenkrát denne). V druhej štúdii sa účinnosť vyhodnocovala u 203 pacientov, ktorým bola priradená jedna z dvoch dávkovacích úrovní INVEGY: 6 mg s možnosťou zníženia na 3 mg (n = 105) alebo 12 mg s možnosťou zníženia na 9 mg (n = 98) jedenkrát denne. Obe štúdie zahŕňali pacientov, ktorí dostávali INVEGU buď ako monoterapiu, alebo v kombinácii so stabilizátormi nálady a/alebo antidepresívami. Dávkovanie sa uskutočňovalo ráno bez ohľadu na jedlo. Účinnosť sa vyhodnocovala pomocou PANSS.

Skupina INVEGA v štúdii s flexibilným dávkovaním (dávky od 3 do 12 mg/deň, priemerná modálna dávka 8,6 mg/deň), ako aj skupina s vyšším dávkovaním INVEGY v štúdii s 2 úrovňami dávkovania (12 mg/deň s možnosťou zníženia na 9 mg/deň) preukázala superioritu v PANSS nad placebom po 6 týždňoch. V skupine s nižším dávkovaním štúdie s 2 úrovňami dávkovania (6 mg/deň s možnosťou zníženia na 3 mg/deň) sa INVEGA signifikantne nelíšila od placeba podľa meraní v PANSS. V oboch štúdiách bola podávaná 3 mg dávka iba malému počtu pacientov, preto nebolo možné stanoviť účinnosť tejto dávky. Štatisticky výraznejšie zlepšenie manických symptómov bolo podľa meraní YMRS (sekundárna škála účinnosti) zistené u pacientov zo štúdie s flexibilným dávkovaním a u pacientov v skupine s vyšším dávkovaním INVEGY v druhej štúdii.

Ak sa zosumarizujú výsledky z oboch štúdií (zlúčené údaje zo štúdií), INVEGA v závere zlepšila psychotické a manické symptómy schizoafektívnej poruchy v porovnaní s placebom, pokiaľ bola podávaná buď vo forme monoterapie, alebo v kombinácii so stabilizátormi nálady a/alebo antidepresívami. Celková veľkosť účinku, pokiaľ ide o PANSS a YMRS pozorovaného pri monoterapii, však bola väčšia než pri konkomitantnej terapii s antidepresívami a/alebo stabilizátormi nálady. Okrem toho, pokiaľ ide o psychotické symptómy, v zlúčenej populácii nebola INVEGA účinná u pacientov konkomitantne liečených stabilizátormi nálady a antidepresívami, táto populácia však bola malá (30 respondérov v skupine s paliperidónom a 20 respondérov v skupine s placebom). Navyše, v štúdii SCA-3001 s populáciou so zámerom liečby (ITT populácia) bol účinok na psychotické symptómy meraný pomocou PANSS zreteľne menej zjavný a nedosiahol štatistickú významnosť u pacientov s konkomitantnou terapiou stabilizátormi nálady a/alebo antidepresívami. Účinok INVEGY na depresívne symptómy nebol preukázaný v týchto štúdiách, ale bol preukázaný v dlhodobej štúdii s injekčnými liekovými formami paliperidónu s dlhodobým účinkom (opísané ďalej nižšie v tejto časti).

Vyšetrenie populačných podskupín neodhalilo žiaden dôkaz odlišnej odpovede na liečbu na základe pohlavia, veku ani geografickej oblasti. Na preskúmanie odlišnosti účinku na základe rasy neexistovalo dostatočné množstvo údajov. Účinnosť sa tiež hodnotila výpočtom odpovede na liečbu (definovaná ako pokles celkového PANSS skóre o 30 % alebo viac a CGI-C skóre o 2 alebo menej) ako sekundárneho parametra.

Štúdie týkajúce sa schizoaffectívnej poruchy: Primárny parameter účinnosti, zmena celkovej hodnoty PANSS oproti východiskovej hodnote v štúdiách R076477-SCA-3001 a R076477-SCA-3002: analýza populácie so zámerom liečby („intent-to-treat“ populácia)				
	Placebo	Nižšia dávka INVEGY (3 – 6 mg)	Vyššia dávka INVEGY (9 – 12 mg)	Flexibilná dávka INVEGY (3 – 12 mg)
<b>R076477-SCA-3001</b>	(N = 107)	(N = 105)	(N = 98)	
Priemerná východisková hodnota (SD)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Priemerná zmena (SD)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
p-hodnota (vs. placebo)		0,187	0,003	
Rozdiel priemerov LS (SE)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
<b>R076477-SCA-3002</b>	(N = 93)			(N = 211)
Priemerná východisková hodnota (SD)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Priemerná zmena (SD)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
p-hodnota (vs. placebo)				<0,001
Rozdiel priemerov LS (SE)				-13,5 (2,63)

Poznámka: negatívna zmena vo výsledku označuje zlepšenie. LOCF (Last Observation Carried Forward).

Štúdie týkajúce sa schizoaffectívnej poruchy: Sekundárny parameter účinnosti, podiel respondérov v koncovom bode (LOCF): štúdie R076477-SCA-3001 a R076477-SCA-3002: analýza populácie so zámerom liečby („intent-to-treat“ populácia)				
	Placebo	Nižšia dávka INVEGY (3 – 6 mg)	Vyššia dávka INVEGY (9 – 12 mg)	Flexibilná dávka INVEGY (3 – 12 mg)
<b>R076477-SCA-3001</b>				
N	107	104	98	
Respondéri, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Non-respondéri, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
p-hodnota (vs. placebo)	--	0,008	0,001	
<b>R076477-SCA-3002</b>				
N	93			210
Respondéri, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Non-respondéri, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
p-hodnota (vs. placebo)	--			0,046

Odpoveď definovaná ako pokles celkového PANSS skóre o 30 % a viac a CGI-C skóre o 2 alebo menej

V dlhodobej štúdií navrhnutých na posúdenie zachovania účinnosti bola injekčná lieková forma paliperidónu s dlhodobým účinkom významne účinnejšia ako placebo z hľadiska udržania kontroly príznakov a oddialenia relapsu psychotických, manických a depresívnych príznakov schizoaffectívnej poruchy. Po úspešnej liečbe akútnej psychotickej alebo afektívnej epizódy počas 13 týždňov a stabilizácii počas ďalších 12 týždňov injekčnou liekovou formou paliperidónu s dlhodobým účinkom (dávky v rozpätí 50 až 150 mg) boli pacienti randomizovaní počas 15-mesačného dvojito zaslepeného obdobia štúdie na prevenciu relapsu buď na pokračovanie s injekčnou liekovou formou paliperidónu s dlhodobým účinkom alebo na placebo, kým nezaznamenali relaps schizoaffectívnych príznakov. Štúdiá preukázala významne dlhší čas do relapsu u pacientov liečených injekčnou liekovou formou paliperidónu s dlhodobým účinkom v porovnaní s placebom ( $p < 0,001$ ).

#### Pediatrická populácia

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

**Účinnosť INVEGY v liečbe schizofrénie u dospelých vo veku medzi 12 a 14 rokov nebola stanovená.**



Účinnosť INVEGY u dospelých so schizofréniou (INVEGA N = 149, placebo N = 51) sa skúmala v randomizovanej, dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej 6-týždňovej štúdiu použitím liečenej skupiny so stanovenou dávkou závislou od hmotnosti v rozsahu 1,5 mg/deň až 12 mg/deň. Pacienti boli vo veku 12-17 rokov a spĺňali kritériá DSM-IV pre schizofréniu. Účinnosť bola hodnotená pomocou PANSS. Táto štúdia preukázala účinnosť INVEGY v skupine so strednou dávkou u dospelých so schizofréniou. Sekundárna analýza podľa dávky preukázala účinnosť 3 mg, 6 mg, a 12 mg dávky podávanej jedenkrát denne.

Štúdia schizofrénie u dospelých: R076477-PSZ-3001: 6-týždňová, so stanovenou dávkou, placebom kontrolovaná, analýza populácie so zámerom liečby. Zmena koncového bodu (LOCF) oproti východiskovej hodnote.				
	Placebo N=51	INVEGA nízka dávka 1,5 mg N=54	INVEGA stredná dávka 3 alebo 6 mg* N=48	INVEGA vysoká dávka 6 alebo 12 mg** N=47
<b>Zmena skóre PANSS</b>				
Priemerná východisková hodnota (SD)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Priemerná zmena (SD)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
p-hodnota (vs. placebo)		0,508	0,006	0,086
Rozdiel priemerov LS (SE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
<b>Analýza respondérov</b>				
Respondér, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Non-respondér, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
p-hodnota (vs. placebo)		0,479	0,001	0,043

Odpoveď je definovaná ako pokles oproti východiskovej hodnote celkového skóre PANSS  $\geq 20$  %.

Poznámka: Negatívna zmena skóre označuje zlepšenie. LOCF = last observation carried forward (metóda prevedenia výsledkov z posledného pozorovania pacienta).

\* Skupina so stredne vysokou dávkou: 3 mg pre osoby < 51 kg, 6 mg pre osoby  $\geq 51$  kg

\*\* Skupina s vysokou dávkou: 6 mg pre osoby < 51 kg, 12 mg pre osoby  $\geq 51$  kg

Účinnosť INVEGY s flexibilnou dávkou v rozsahu 3 mg/deň až 9 mg/deň u dospelých (12 rokov a starší) so schizofréniou (INVEGA N = 112, aripiprazol N = 114) bola tiež hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej aktívne kontrolovanej štúdiu, ktorá zahŕňala 8-týždňovú dvojito zaslepenú akútnu fázu a 18-týždňovú, dvojito zaslepenú udržiavaciu fázu. Zmeny celkového skóre PANSS oproti východiskovej hodnote do 8. týždňa a 26. týždňa boli v skupinách s INVEGOU a s aripiprazolom numericky podobné. Navyše bol v dvoch liečených skupinách numericky podobný rozdiel podielu pacientov vykazujúcich  $\geq 20$  % zlepšenie celkového skóre PANSS v 26. týždni.

Štúdia schizofrénie u dospelých: R076477-PSZ-3003: 26-týždňová, s flexibilnou dávkou, aktívne kontrolovaná analýza populácie so zámerom liečby. Zmena koncového bodu (LOCF) oproti východiskovej hodnote.		
	INVEGA 3-9 mg N=112	Aripiprazole 5-15 mg N=114
<b>Zmena skóre PANSS 8. týždň, akútny koncový bod</b>		
Priemerná východisková hodnota (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Priemerná zmena (SD)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
p-hodnota (vs. aripiprazol)	0,935	
Rozdiel priemerov LS (SE)	0,1 (1,83)	
<b>Zmena skóre PANSS koncový bod v 26. týždni</b>		
Priemerná východisková hodnota (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Priemerná zmena (SD)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
p-hodnota (vs. aripiprazol)	0,877	
Rozdiel priemerov LS (SE)	-0,3 (2,20)	
<b>Analýza respondérov</b>		

<b>koncový bod v 26. týždni</b>		
Respondér, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Non-respondér, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
p-hodnota (vs. aripiprazol)	0,444	

Odpoveď je definovaná ako pokles oproti východiskovej hodnote celkového skóre PANSS  $\geq 20\%$ .

Poznámka: Negatívna zmena skóre označuje zlepšenie. LOCF = last observation carried forward (metóda prevedenia výsledkov z posledného pozorovania pacienta).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V dostupnom rozmedzí klinických dávok je farmakokinetika paliperidónu po podaní INVEGY závislá od veľkosti dávky.

### Absorpcia

Po jednorazovom podaní vykazuje INVEGA postupné zvyšovanie rýchlosti uvoľňovania účinnej látky, v dôsledku čoho plazmatické koncentrácie paliperidónu kontinuálne stúpajú až do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie ( $C_{max}$ ) približne 24 hodín po podaní. Pri dávkovaní INVEGY raz denne sa rovnovážne koncentrácie paliperidónu dosiahnu u väčšiny pacientov v priebehu 4-5 dní.

Paliperidón je aktívny metabolit risperidónu. Vďaka charakteristickému uvoľňovaniu účinnej látky z INVEGY dochádza len k minimálnemu kolísaniu hodnôt medzi maximálnou a minimálnou hodnotou v porovnaní s liekovými formami s okamžitým uvoľňovaním risperidónu (ukazovateľ kolísania 38 % v porovnaní so 125 %).

Absolútna hodnota biologickej dostupnosti paliperidónu po perorálnom podaní INVEGY je 28 % (90 % CI je 23 %-33 %).

Podanie paliperidónu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii so štandardnou stravou bohatou na tuky a kalórie zvyšuje hodnoty  $C_{max}$  a AUC paliperidónu až o 50-60 % v porovnaní s jeho podaním nalačno.

### Distribúcia

Paliperidón sa rýchlo šíri do celého organizmu. Jeho zjavný distribučný objem je 487 l. Väzba paliperidónu na plazmatické bielkoviny je 74 %. Paliperidón sa viaže najmä na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín a albumín.

### Biotransformácia a eliminácia

Jeden týždeň po podaní jednorazovej perorálnej dávky 1 mg paliperidónu (forma s okamžitým uvoľňovaním účinnej látky) označeného rádioaktívnym  $^{14}C$  sa 59 % z dávky vylúčilo v nezmenenej forme do moču, čo odráža menej významný metabolizmus paliperidónu pečeno. Približne 80 % z podanej rádioaktivity sa zachytilo v moči a 11 % v stolici. *In vivo* boli identifikované 4 metabolické dráhy, pričom žiadna z nich nepredstavovala viac ako 6,5 % z podanej dávky: dealkylácia, hydroxylácia, dehydrogenácia a benzisoxazolové štiepenie. Aj keď sa v štúdiách *in vitro* naznačil význam izoenzýmov CYP2D6 a CYP3A4 v metabolizme paliperidónu, v štúdiách *in vivo* sa nepotvrdilo, že by tieto izoenzýmy mali významnú úlohu v metabolizme paliperidónu. V analýzach populačnej farmakokinetiky sa nezistili výraznejšie rozdiely eliminácie paliperidónu po podaní INVEGY osobám s rýchlym metabolizmom, resp. s pomalým metabolizmom substrátov izoenzýmu CYP2D6. V štúdiách *in vitro* využívajúcich mikrozómy ľudskej pečene sa ukázalo, že paliperidón významnejšie neinhibuje metabolizmus liekov, ktoré sú metabolizované izoenzýmami cytochrómu P450, vrátane CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a CYP3A5. Terminálny polčas eliminácie paliperidónu je približne 23 hodín.

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

### Porucha funkcie pečene

Paliperidón sa významnejšie nemetabolizuje v pečeni. V štúdiu zahŕňajúcej osoby so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda B) boli plazmatické koncentrácie voľného paliperidónu

podobné ako u zdravých osôb. K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda C).

#### Porucha funkcie obličiek

Eliminácia paliperidónu sa znižuje so zhoršujúcou sa funkciou obličiek. Celkový klírens paliperidónu u osôb s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] = 50 až < 80 ml/min) bol nižší o 32 %, u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl = 30 až < 50 ml/min) bol nižší o 64 % a u osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl = < 30 ml/min) bol nižší o 71 %. Priemerná hodnota terminálneho polčasu eliminácie paliperidónu u osôb s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek bola 24, 40 resp. 51 hodín v porovnaní s 23 hodinami u osôb s normálnou funkciou obličiek (CrCl ≥ 80 ml/min).

#### Staršie osoby

Údaje získané v štúdií farmakokinetiky paliperidónu u starších osôb (vek ≥ 65 rokov, n = 26) naznačujú, že zjavný klírens paliperidónu v rovnovážnom stave po podaní INVEGY bol o 20 % nižší ako u mladších dospelých osôb (vek: 18-45 rokov, n = 28). Na druhej strane sa pri analýze populačnej farmakokinetiky vrátane pacientov so schizofréniou nezistil výraznejší účinok veku po úprave vzhľadom na vekovo-závislé zníženie hodnoty klírnsu kreatinínu.

#### Dospievajúci

Systémová expozícia paliperidónu u dospievajúcich (vo veku 15 rokov a starší) bola porovnateľná s dospelými. U dospievajúcich s hmotnosťou < 51 kg, bola pozorovaná o 23 % vyššia expozícia ako u dospievajúcich s hmotnosťou ≥ 51 kg. Samotný vek neovplyvňoval expozíciu paliperidónu.

#### Rasa

Pri analýze populačnej farmakokinetiky sa nepotvrdili rozdiely závislé na rase z hľadiska farmakokinetiky paliperidónu po podaní INVEGY.

#### Pohlavie

Zjavný klírens paliperidónu po podaní INVEGY u žien je približne o 19 % nižší ako u mužov. Tento rozdiel je spôsobený odlišným objemom tukového tkaniva v organizme a odlišným klírnsom kreatinínu u oboch pohlaví.

#### Fajčenie

V štúdiách *in vitro* využívajúcich enzýmy ľudskej pečene sa zistilo, že paliperidón nie je substrátom izoenzýmu CYP1A2. Z toho dôvodu by fajčenie nemalo ovplyvňovať farmakokinetiku paliperidónu. Vo farmakokinetickej analýze populácie sa preukázala mierne znížená expozícia voči paliperidónu u fajčiarov v porovnaní s nefajčiarmi. Je nepravdepodobné, že je tento rozdiel klinicky relevantný.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V štúdiách skúmajúcich toxicitu po opakovanom podaní paliperidónu potkanom a psom sa pozorovali najmä farmakologické účinky, ako je sedácia a prolaktínové účinky na prsné žľazy a pohlavné orgány. Paliperidón nemal teratogénne účinky u potkanov a králikov. V štúdiách skúmajúcich reprodukčnú toxicitu použitím risperidónu u potkanov, ktorý sa z väčšej časti u potkanov a ľudí mení na paliperidón, sa pozorovalo zníženie pôrodnej hmotnosti a prežívania mláďat. Po podaní iných antagonistov dopamínu ťarchavým samiciam zvierat sa zistili nežiaduce účinky na učenie a motorický vývoj mláďat. V štúdiách sa nezistili žiadne genotoxické účinky paliperidónu. V štúdiách skúmajúcich karcinogénne účinky po perorálnom podaní risperidónu potkanom a myšiam sa pozoroval zvýšený výskyt adenómov hypofýzy (u myší), adenómov endokrinného pankreasu (u potkanov) a adenómov prsnej žľazy (oba druhy laboratórnych zvierat). Tieto nádory môžu súvisieť s dlhotrvajúcou inhibíciou dopamínových D<sub>2</sub>-receptorov a hypeprolaktinémiou. Význam týchto poznatkov z hľadiska rizika pre ľudí nie je známy.

V 7-týždňovej štúdií juvenilnej toxicity u potkanov, ktorým sa podávali perorálne dávky paliperidónu až do 2,5 mg/kg/deň, čo na základe AUC zodpovedalo expozícii rovnajúcej sa približne klinickej expozícii, sa nepozorovali žiadne vplyvy na rast, pohlavné dozrievanie a reprodukčné správanie.

U samcov paliperidón v dávkach až do 2,5 mg/kg/deň nenarúšal neurobehaviorálny vývoj. U samíc bol pri dávke 2,5 mg/kg/deň pozorovaný vplyv na učenie a pamäť. Tento vplyv nebol pozorovaný po ukončení liečby. V 40-týždňovej štúdiu juvenilnej toxicity u psov, ktorým sa podávali perorálne dávky risperidónu (ktorý sa rozsiahle mení na paliperidón) až do 5 mg/kg/deň, sa vplyvy na pohlavné dozrievanie, rast dlhých kostí a minerálnu denzitu femuru pozorovali od 3-násobku klinickej expozície na základe AUC.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### **3 mg**

##### *Jadro*

Polyetylénoxid 200K  
Chlorid sodný  
Povidón (K29-32)  
Kyselina stearová  
Butylhydroxytoluén (E321)  
Oxid železitý (žltý) (E172)  
Polyetylénoxid 7000K  
Oxid železitý (červený) (E172)  
Hydroxyetylcelulóza  
Polyetylénglykol 3350  
Acetát celulózy

##### *Obal*

Hypromelóza  
Oxid titaničitý (E171)  
Monohydrát laktózy  
Triacetín  
Karnaubský vosk

##### *Atrament*

Oxid železitý (čierny) (E172)  
Propylénglykol  
Hypromelóza

#### **6 mg**

##### *Jadro*

Polyetylénoxid 200K  
Chlorid sodný  
Povidón (K29-32)  
Kyselina stearová  
Butylhydroxytoluén (E321)  
Polyetylénoxid 7000K  
Oxid železitý (červený) (E172)  
Hydroxyetylcelulóza  
Polyetylénglykol 3350  
Acetát celulózy

##### *Obal*

Hypromelóza  
Oxid titaničitý (E171)  
Polyetylénglykol 400  
Oxid železitý (žltý) (E172)  
Oxid železitý (červený) (E172)

Karnaubský vosk

*Atrament*

Oxid železitý (čierny) (E172)

Propylénglykol

Hypromelóza

**9 mg**

*Jadro*

Polyetylénoxid 200K

Chlorid sodný

Povidón (K29-32)

Kyselina stearová

Butylhydroxytoluén (E321)

Polyetylénoxid 7000K

Oxid železitý (červený) (E172)

Oxid železitý (čierny) (E172)

Hydroxyetylcelulóza

Polyetylénglykol 3350

Acetát celulózy

*Obal*

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Polyetylénglykol 400

Oxid železitý (červený) (E172)

Karnaubský vosk

*Atrament*

Oxid železitý (čierny) (E172)

Propylénglykol

Hypromelóza

**12 mg**

*Jadro*

Polyetylénoxid 200K

Chlorid sodný

Povidón (K29-32)

Kyselina stearová

Butylhydroxytoluén (E321)

Polyetylénoxid 7000K

Oxid železitý (červený) (E172)

Oxid železitý (žltý) (E172)

Hydroxyetylcelulóza

Polyetylénglykol 3350

Acetát celulózy

*Obal*

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Polyetylénglykol 400

Oxid železitý (žltý) (E172)

Karnaubský vosk

*Atrament*

Oxid železitý (čierny) (E172)

Propylénglykol

Hypromelóza

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Fľaše: Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Blistre: Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Fľaše:

Biela zatavená fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s detským bezpečnostným uzáverom z polypropylénu. Každá fľaša obsahuje 2 vrecká s 1 g vysušujúceho silikagélu (oxid kremičitý) (vrecko je vyrobené zo zdravotne nezávadného polyetylénu).

Veľkosť balenia 30 a 350 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Blistre:

Polyvinylchlorid (PVC) potiahnutý pretláčacou vrstvou polychlórtrifluóroetylén (PCTFE)/hliník. Veľkosti balenia 14, 28, 30, 49, 56 a 98 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Alebo

Biely polyvinylchlorid (PVC) potiahnutý pretláčacou vrstvou polychlórtrifluóroetylén (PCTFE)/hliník. Veľkosti balenia 14, 28, 30, 49, 56 a 98 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Alebo

Orientovaný polyamid (OPA)-hliník-polyvinylchlorid (PVC)/hliník pretláčací detský bezpečnostný blister.

Veľkosť balenia 14, 28, 49, 56 a 98 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

### **3 mg**

EU/1/07/395/001 - 005  
EU/1/07/395/021 - 025  
EU/1/07/395/041 - 044  
EU/1/07/395/057 - 058  
EU/1/07/395/065 - 067

### **6 mg**

EU/1/07/395/006 - 010  
EU/1/07/395/026 - 030  
EU/1/07/395/045 - 048  
EU/1/07/395/059 - 060  
EU/1/07/395/068 - 070

### **9 mg**

EU/1/07/395/011 - 015  
EU/1/07/395/031 - 035  
EU/1/07/395/049 - 052  
EU/1/07/395/061 - 062  
EU/1/07/395/071 - 073

### **12 mg**

EU/1/07/395/016 - 020  
EU/1/07/395/036 - 040  
EU/1/07/395/053 - 056  
EU/1/07/395/063 - 064  
EU/1/07/395/074 - 076

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 25. júna 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. mája 2012

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2021

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.