

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

INVEGA 3 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 6 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 9 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 12 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 3 mg.  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 6 mg.  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 9 mg.  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 12 mg.

### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 3mg tableta obsahuje 13,2 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Třívrstevné bílé tablety ve tvaru tobolky o délce 11 mm a s průměrem 5 mm s potiskem „PAL 3“.  
Třívrstevné béžové tablety ve tvaru tobolky o délce 11 mm a s průměrem 5 mm s potiskem „PAL 6“.  
Třívrstevné růžové tablety ve tvaru tobolky o délce 11 mm a s průměrem 5 mm s potiskem „PAL 9“.  
Třívrstevné žluté tablety ve tvaru tobolky o délce 11 mm a s průměrem 5 mm s potiskem „PAL 12“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek INVEGA je určen k léčbě schizofrenie u dospělých a dospívajících ve věku 15 let a starších.  
Přípravek INVEGA je určen k léčbě schizoafektivní poruchy u dospělých.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### *Schizofrenie (dospělí)*

Doporučená dávka přípravku INVEGA pro léčbu schizofrenie u dospělých je 6 mg jednou denně, podávaná ráno.

Úvodní titrace dávky není vyžadována. U některých pacientů se mohou osvědčit nižší nebo vyšší dávky v doporučeném rozmezí od 3 mg do 12 mg jednou denně. Úprava dávky, pokud je indikována, by měla být provedena pouze po klinickém přehodnocení. Je-li indikováno zvyšování dávek, doporučuje se zvyšování o 3 mg/den většinou v intervalech delších než 5 dnů.

### *Schizoafektivní porucha (dospělí)*

Doporučená dávka přípravku INVEGA pro léčbu schizoafektivní poruchy u dospělých je 6 mg jednou denně, podávaná ráno. Úvodní titrace dávky není vyžadována. U některých pacientů se mohou osvědčit vyšší dávky v doporučeném rozmezí od 6 mg do 12 mg jednou denně. Úprava dávky, pokud je indikována, by měla být provedena pouze po klinickém přehodnocení. Je-li indikováno zvyšování dávek, doporučuje se zvyšování o 3 mg/den většinou v intervalech delších než 4 dny.

### *Převedení na jiné antipsychotické léčivé přípravky*

Údaje se specifickým zaměřením na převedení pacientů z přípravku INVEGA na jiné antipsychotické léčivé přípravky nebyly systematicky shromažďovány. Z důvodu rozdílných farmakodynamických a farmakokinetických profilů antipsychotických léčivých přípravků je při převedení na jiný antipsychotický přípravek, považovaný za léčebně vhodnější, nutný klinický dohled.

### *Starší pacienti*

U starších pacientů s normální funkcí ledvin ( $\geq 80$  ml/min) je doporučené dávkování stejné jako u dospělých s normální funkcí ledvin. Vzhledem k tomu, že u starších pacientů může být funkce ledvin snížena, může být nezbytná úprava dávkování podle stavu funkce ledvin (viz Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin). Přípravek INVEGA by měl být užíván opatrně u starších pacientů s demencí a rizikovými faktory cévní mozkové příhody (viz bod 4.4). Bezpečnost a účinnost použití přípravku INVEGA u pacientů starších než 65 let se schizoafektivní poruchou nebyla studována.

### *Porucha funkce jater*

Při lehké nebo středně těžké poruše funkce jater není nutná úprava dávkování. Vzhledem k tomu, že přípravek INVEGA nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, doporučuje se u těchto pacientů zvýšená opatrnost.

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\geq 50$  až  $< 80$  ml/min) se doporučuje úvodní dávka 3 mg jednou denně. Dávka může být zvýšena na 6 mg jednou denně na základě klinické odpovědi a snášenlivosti.

U pacientů se středě těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\geq 10$  až  $< 50$  ml/min) se doporučuje úvodní dávka přípravku INVEGA 3 mg každý druhý den, dávka může být po klinickém přehodnocení zvýšena na 3 mg jednou denně. Vzhledem k tomu, že přípravek INVEGA nebyl studován u pacientů s clearance kreatininu nižší než 10 ml/min, užívání přípravku se u těchto pacientů nedoporučuje.

### *Pediatrická populace*

*Schizofrenie:* Doporučená úvodní dávka přípravku INVEGA k léčbě schizofrenie u dospívajících ve věku 15 let a starších je 3 mg jednou denně, podávaná ráno.

Dospívající s tělesnou hmotností  $< 51$  kg: maximální doporučená denní dávka přípravku INVEGA je 6 mg.

Dospívající s tělesnou hmotností  $\geq 51$  kg: maximální doporučená denní dávka přípravku INVEGA je 12 mg.

Úprava dávky, pokud je indikována, by měla být provedena pouze po klinickém přehodnocení založeném na individuální potřebě pacienta. Je-li indikováno zvyšování dávky, doporučuje se zvyšování o 3 mg/den obvykle v intervalech 5 dnů a delších. Bezpečnost a účinnost přípravku INVEGA k léčbě schizofrenie u dospívajících ve věku od 12 do 14 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány

v bodech 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování. Neexistuje žádné relevantní použití přípravku INVEGA u dětí ve věku do 12 let.

*Schizoafektivní porucha:* Bezpečnost a účinnost přípravku INVEGA k léčbě schizoafektivní poruchy u dětí ve věku od 12 do 17 let nebyla dosud sledována nebo stanovena. Neexistuje žádné relevantní použití přípravku INVEGA u dětí ve věku do 12 let.

#### *Jiné zvláštní populace*

Úprava dávkvy přípravku INVEGA na základě pohlaví, rasy nebo kouření není doporučena.

#### Způsob podání

INVEGA je určena k perorálnímu podání. Je nutno ji zapíjet tekutinou, nesmí se kousat, dělit nebo drtit. Léčivá látka se nachází uvnitř neabsorbovatelného pouzdra upraveného tak, aby uvolňování léčivé látky bylo prováděno řízeným způsobem. Pouzdro tablety je společně s nerozpustnými složkami vylučováno z organismu; pacienti by neměli být znepokojeni, jestliže příležitostně zpozorují ve stolici útvar podobný tabletě.

Užívání přípravku INVEGA by mělo být standardizováno s ohledem na jídelní režim (viz bod 5.2). Pacient by měl být poučen, že přípravek INVEGA musí užívat vždy buď nalačno nebo vždy se snídaní a nesmí tyto způsoby zaměňovat, jednou nalačno a podruhé s jídlem.

### **4.3 Kontraindikace**

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Pacienti se schizoafektivní poruchou léčení paliperidone m by měli být pečlivě monitorováni z důvodu možné změny symptomů z manických na depresivní.

#### QT interval

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

#### Neuroleptický maligní syndrom

Neuroleptický maligní syndrom (NMS), charakterizovaný hypertermií, svalovou ztuhlostí, autonomní nestabilitou, změnou vědomí a zvýšením sérové hladiny kreatinfosfokinázy, byl hlášen v souvislosti s paliperidone m. Další klinické příznaky mohou zahrnovat myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní ledvinové selhání. Jestliže se u pacienta objeví příznaky nebo projevy NMS, měla by být léčba všemi antipsychotiky, včetně přípravku INVEGA, ukončena.

#### Tardivní dyskineze/extrapiramidové symptomy

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

Jestliže se objeví příznaky nebo projevy tardivní dyskineze, mělo by být posouzeno vysazení všech antipsychotik, včetně přípravku INVEGA.

U pacientů léčených současně jak psychostimulancií (např. methylfenidátem), tak paliperidone m se doporučuje opatrnost, protože při úpravě dávky jednoho nebo obou léčiv by se mohly objevit

extrapyramidové příznaky. Při ukončení léčby stimulací se doporučuje postupné snížení dávky (viz bod 4.5).

#### Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza

U antipsychotik, včetně přípravku INVEGA, byly hlášeny případy leukopenie, neutropenie a agranulocytózy. Agranulocytóza byla během post-marketingového sledování hlášena velmi vzácně (< 1/10 000 pacientů). Pacienty s anamnézou klinicky významného poklesu počtu bílých krvinek nebo leukopenie/neutropenie vyvolané léčivými přípravky je nutno během počátečních měsíců léčby monitorovat a zvážit ukončení léčby přípravkem INVEGA při prvních známkách klinicky významného poklesu počtu bílých krvinek při nepřítomnosti jiných možných příčinných faktorů. U pacientů s klinicky významnou neutropenií je nutno důkladně monitorovat horečku nebo jiné příznaky infekce a pokud se takové příznaky objeví, okamžitě je léčit. U pacientů se závažnou neutropenií (absolutní počet neutrofilů < 1 x 10<sup>9</sup>/l) je nutno léčbu přípravkem INVEGA ukončit a sledovat počet bílých krvinek do návratu k normálu.

#### Hyperglykemie a diabetes mellitus

Během léčby paliperidonem byly hlášeny hyperglykemie, diabetes mellitus a zhoršení již existujícího diabetu. V některých případech byl hlášen předchozí vzestup tělesné hmotnosti, což může být predisponující faktor. Výskyt spolu s ketoacidózou byl hlášen velmi vzácně a s diabetickým kómatem vzácně. Doporučuje se klinické monitorování podle užívaných pokynů pro léčbu antipsychotiky. U pacientů léčených atypickými antipsychotiky, včetně přípravku INVEGA, je nutno monitorovat příznaky hyperglykemie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a u pacientů s diabetes mellitus je nutno pravidelně monitorovat zhoršení glukóзовé kontroly.

#### Zvyšování tělesné hmotnosti

Při užívání přípravku INVEGA bylo hlášeno významné zvyšování tělesné hmotnosti. Tělesnou hmotnost je nutno pravidelně kontrolovat.

#### Hyperprolaktinemie

Studie tkáňových kultur naznačují, že prolaktin může stimulovat buněčný růst nádoru 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 opatrně pacientům s možným prolaktin-dependentním nádorovým onemocněním.

#### Ortostatická hypotenze

U některých pacientů může paliperidon vyvolat ortostatickou hypotenzi spočívající ve schopnosti blokovat alfa receptory. Na základě souhrnných údajů ze tří placebem kontrolovaných 6týdenních studií s fixní dávkou přípravku INVEGA (3, 6, 9, a 12 mg) byla ortostatická hypotenze hlášena u 2,5 % pacientů léčených INVEGA, ve srovnání s 0,8 % pacientů s placebem. U pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním (např. srdečním selháním, infarktem myokardu nebo ischemickou chorobou, poruchami přenosu), cerebrovaskulárním onemocněním nebo při podmínkách, které pacienty predisponují k hypotenzii (např. při dehydrataci nebo hypovolémii), by měl být přípravek INVEGA užíván s opatrností.

#### Křeče

Přípravek INVEGA by měl být užíván opatrně u pacientů s křečemi v anamnéze nebo při jiných stavech, kdy je snížen křečový práh.

#### Možnost gastrointestinální obstrukce

Vzhledem k tomu, že se tablety přípravku INVEGA nedeformují ani výrazně nemění svůj tvar v zažívacím traktu, neměl by být přípravek INVEGA běžně podáván pacientům s již existujícím závažným zúžením zažívacího traktu (patologickým nebo iatrogením) nebo pacientům s dysfagií nebo

výraznými obtížemi při polykání tablet. U pacientů se známým zúžením byly hlášeny vzácné případy projevů obstrukce spojené s polykáním léků s prodlouženým uvolňováním, u kterých nedochází ke změně tvaru. Vzhledem k lékové formě přípravku INVEGA, tablet s prodlouženým uvolňováním, by měl být přípravek INVEGA podáván pouze pacientům, kteří jsou schopni polykat celé tablety.

#### Stavy se zkrácením doby průchodu zažívacím traktem

Stavy vedoucí ke zkrácení doby průchodu zažívacím traktem, např. při onemocnění spojeném se závažným chronickým průjmem, mohou mít za následek snížení absorpce paliperidonu.

#### Zhoršená funkce ledvin

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin jsou zvýšeny plazmatické koncentrace paliperidonu, a proto je u některých pacientů nutná úprava dávkování (viz body 4.2 a 5.2). Údaje u pacientů s clearance kreatininu nižší než 10 ml/min nejsou k dispozici. Paliperidon by neměli užívat pacienti s clearance kreatininu nižší než 10 ml/min.

#### Zhoršená funkce jater

U pacientů se závažným zhoršením funkcí jater (Child-Pugh třídy C) nejsou údaje k dispozici. Při podávání paliperidonu těmto pacientům se doporučuje zvýšená opatrnost.

#### Starší pacienti s demencí

U starších pacientů s demencí nebyl přípravek INVEGA studován. Zkušenosti s risperidonem jsou považovány za platné i pro paliperidon.

#### *Celková mortalita*

Při meta-analýze 17 kontrolovaných klinických studií 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*

V randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích u populace s demencí bylo pozorováno po některých atypických antipsychotících, zahrnujících risperidon, aripiprazol a olanzapin, přibližně 3násobné zvýšení rizika cerebrovaskulárních nežádoucích účinků. Mechanismus zvýšení tohoto rizika není znám. Pacientům s demencí s rizikovými faktory mozkové příhody by měl být přípravek INVEGA podáván s opatrností.

#### Parkinsonova choroba a demence s Lewyho tělísky

Při předepisování přípravku INVEGA pacientům s Parkinsonovou chorobou nebo demencí s Lewyho tělísky (DLB) by měli lékaři posoudit riziko proti přínosu, protože u obou skupin může být zvýšeno riziko neuroleptického maligního syndromu a zvýšena citlivost k antipsychotikům. Takto zvýšená citlivost se může aditivně k extrapyramidovým projevům manifestovat zmateností, otupělostí, posturální nestabilitou s častými pády.

#### Priapismus

U antipsychotických léčivých přípravků (včetně risperidonu) s  $\alpha$ -adrenergními blokujícími účinky byla hlášena indukce priapismu. Během postmarketingového sledování byl priapismus hlášen také u paliperidonu, který je aktivním metabolitem risperidonu. Pacienty je nutno informovat, aby v případě priapismu, který nevyzimel během 3 – 4 hodin, vyhledali okamžitě lékařskou pomoc.

### Regulace tělesné teploty

Antipsychotickým léčivým přípravkům je přisuzována porucha schopnosti organismu snížit základní tělesnou teplotu. Při předepisování přípravku INVEGA musí být věnována odpovídající pozornost pacientům, kteří budou vystaveni podmínkám, které mohou přispívat ke zvýšení základní tělesné teploty, např. namáhavému cvičení, vystavení vlivu extrémní teploty, současnému užívání léčivých přípravků s anticholinergním účinkem, nebo dehydratovaným pacientům.

### Žilní tromboembolie

U antipsychotických léčivých přípravků byly hlášeny případy žilní tromboembolie (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky se často objevují rizikové faktory pro VTE, je nutno před zahájením léčby přípravkem INVEGA a během léčby tímto přípravkem identifikovat všechny možné rizikové faktory VTE a podniknout příslušná preventivní opatření.

### Antiemetický účinek

V preklinických studiích s paliperidonem byl pozorován antiemetický účinek. Pokud se tento účinek vyskytne u lidí, může maskovat příznaky a projevy předávkování některými léčivými přípravky nebo stavy jako je střevní neprůchodnost, Reyeův syndrom a mozkový nádor.

### Pediatrická populace

Sedativní účinek přípravku INVEGA by měl být u této populace pečlivě sledován. Změna doby užívání přípravku INVEGA může zmírnit dopad sedativního účinku na pacienta.

Z důvodu potenciálního účinku protražované hyperprolaktinémie na růst a pohlavní zralost u dospívajících by měly být zváženy pravidelné klinické endokrinologické kontroly, včetně měření tělesné výšky, tělesné hmotnosti, pohlavní zralosti, sledování menstruační funkce a další potenciální účinky související s prolaktinem.

Během léčby přípravkem INVEGA by mělo být prováděno pravidelné monitorování extrapyramidových symptomů a dalších pohybových poruch.

Zvláštní doporučení ohledně dávkování u pediatrické populace viz bod 4.2.

### Peroperační syndrom plovoucí duhovky

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

IFIS může zvýšit riziko očních komplikací v průběhu a po operaci. Před operací by měl být oční chirurg informován o užívání 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

#### Obsah laktózy (týká se pouze 3mg tablet)

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat.

#### Obsah sodíku

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 INVEGA současně s léky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, např. antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) a antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol), některá antihistaminika, některá jiná antipsychotika a některá antimalarika (např. meflochin).

##### Možnost přípravku INVEGA ovlivňovat jiné léky

Nepředpokládá se, že by paliperidon vyvolával klinicky důležité farmakokinetické interakce s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány izoenzymy cytochromu P-450. Studie *in vitro* prokazují, že paliperidon nepůsobí jako induktor aktivity CYP1A2.

Vzhledem k primárním účinkům paliperidonu na CNS (viz bod 4.8) by měl být přípravek INVEGA užíván s opatrností v kombinaci s jinými centrálně působícími léky, např. anxiolytiky, většinou antipsychotik, hypnotiky, opioidy atd., nebo alkoholem.

Paliperidon může antagonizovat účinky levodopy a jiných dopaminových agonistů. Jestliže je tato kombinace považována za nezbytnou, především v pozdním stadiu Parkinsonovy choroby, měly by být předepisovány nejnižší účinné dávky u každé jednotlivé léčby.

Vzhledem k možnosti indukce ortostatické hypotenze (viz bod 4.4) může být při podávání přípravku INVEGA 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 přípravky, o kterých je známo, že snižují křečový práh (např. fenothiaziny nebo butyrophenony, klozapin, tricyklická antidepresiva nebo SSRI, tramadol, meflochin atd.).

Studie interakcí mezi přípravkem INVEGA a lithiem nebyly provedeny, farmakokinetická interakce je však nepravděpodobná.

Podávání přípravku INVEGA v množství 12 mg jednou denně spolu s tabletami heminatrium-valproátu s prodlouženým uvolňováním (500 mg až 2 000 mg jednou denně) nemělo vliv na farmakokinetiku valproátu v rovnovážném stavu. Podávání přípravku INVEGA spolu s tabletami heminatrium-valproátu s prodlouženým uvolňováním zvyšovalo expozici k paliperidonu (viz níže).

##### Možnost jiných léčivých přípravků ovlivňovat přípravek INVEGA

Studie *in vitro* prokázaly, že CYP2D6 a CYP3A4 zasahují minimálně do metabolismu paliperidonu, a *in vitro* ani *in vivo* nejsou náznaky významné úlohy těchto izoenzymů v metabolismu paliperidonu. Současné podávání přípravku INVEGA s paroxetinem, silným inhibitorem CYP2D6, nevykázalo klinicky významný účinek na farmakokinetiku paliperidonu. *In vitro* studie ukázaly, že paliperidon je substrátem P-glykoproteinu (P-gp).

Společné podávání přípravku INVEGA jednou denně s karbamazepinem 200 mg dvakrát denně způsobilo pokles střední  $C_{max}$  v rovnovážném stavu a AUC paliperidonu o přibližně o 37 %. Tento pokles je převážně způsoben 35% vzestupem renální clearance paliperidonu, pravděpodobně jako výsledek indukce renálního P-gp karbamazepinem. Nízký pokles množství nezměněné léčivé látky vyloučené močí naznačuje, že během společného podávání s karbamazepinem došlo pouze k malému ovlivnění metabolismu prostřednictvím CYP a biologické dostupnosti paliperidonu. Vyšší pokles koncentrací paliperidonu v plazmě by se mohl objevit s vyššími dávkami karbamazepinu. Při zahájení léčby karbamazepinem je nutno přehodnotit dávkování přípravku INVEGA a je-li to nutné, zvýšit dávku.



Naopak při ukončení podávání karbamazepinu je nutno přehodnotit dávkování přípravku INVEGA a dávku případně snížit. K dosažení plné indukce dochází za 2 – 3 týdny a po vysazení induktoru dochází k odeznění jeho účinku během podobného časového úseku. Jiné léčivé přípravky a rostlinné látky, které jsou induktory, např. rifampicin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), mohou mít na paliperidon podobný vliv.

Léčivé přípravky, které ovlivňují čas průchodu zažívacím traktem, např. metoklopramid, mohou mít vliv na absorpci paliperidonu.

Podání jednorázové dávky 12 mg přípravku INVEGA spolu s tabletami heminatium-valproátu s prodlouženým uvolňováním (dvě tablety 500 mg jednou denně) zvýšilo  $C_{max}$  a AUC paliperidonu přibližně o 50 %. Pokud se přípravek INVEGA podává spolu s valporátem, mělo by se dle klinického posouzení zvážit snížení dávky přípravku INVEGA.

#### Současné podávání přípravku INVEGA s risperidonem

Současné podávání přípravku INVEGA s perorálně podávaným risperidonem se nedoporučuje, protože paliperidon je účinným metabolitem risperidonu a jejich kombinace může vést ke zvýšené expozici paliperidonu.

#### Současné podávání přípravku INVEGA s psychostimulancií

Kombinované užívání psychostimulancií (např. methylfenidátu) s paliperidonem může při úpravě dávky jednoho nebo obou léčiv vést k extrapyramidovým příznakům (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Pro použití paliperidonu během těhotenství nejsou dostupné odpovídající údaje.

Ve studiích na zvířatech nebyl paliperidon teratogenní, ale byly pozorovány jiné typy reprodukční toxicity (viz bod 5.3). U novorozenců, kteří byli vystaveni antipsychotikům (včetně paliperidonu) během třetího trimestru těhotenství, existuje riziko výskytu nežádoucích účinků zahrnujících extrapyramidové a/nebo abstinenci příznaky, které se mohou po porodu lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitace, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, dechové tísně nebo potíží při kojení. Novorozenci proto musejí být pečlivě sledováni. Přípravek INVEGA by neměl být podáván během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné. Pokud je během těhotenství nutné vysazení přípravku, nemělo by být náhlé.

#### Kojení

Paliperidon je vylučován do mateřského mléka v takové míře, že při podávání terapeutických dávek kojícím matkám je účinek na kojence pravěpodobný. Přípravek INVEGA by proto neměl být podáván kojícím matkám.

#### Fertilita

V neklinických studiích nebyly pozorovány žádné relevantní účinky.

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

Paliperidon může mít mírný až středně závažný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje vzhledem k možnému vlivu na nervový systém a zrak (viz bod 4.8). Z tohoto důvodu je nutné pacientům doporučit,

aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud nebude známa jejich individuální citlivost k přípravku INVEGA.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Dospělí

##### *Souhrn profilu bezpečnosti*

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích u dospělých byly bolest hlavy, nespavost, sedace/somnolence, parkinsonismus, akatizie, tachykardie, třes, dystonie, infekce horních cest dýchacích, úzkost, závratě, zvýšení tělesné hmotnosti, nauzea, agitovanost, zácpa, zvracení, únava, deprese, dyspepsie, průjem, sucho v ústech, bolest zubů, muskuloskeletální bolest, hypertenze, astenie, bolest zad a prodloužení QT na EKG a kašel.

Nežádoucí účinky, které se jevily závislé na dávce, zahrnovaly bolest hlavy, sedaci/somnolenci, parkinsonismus, akatizii, tachykardii, dystonii, závratě, třes, infekci horních cest dýchacích, dyspepsii a muskuloskeletální bolest.

Ve studiích u schizoafektivní poruchy se vyskytlo více nežádoucích účinků ve skupině s celkovou dávkou přípravku INVEGA, která dostávala současnou léčbu antidepresivy nebo stabilizátory nálady, ve srovnání se skupinou, která byla léčena přípravkem INVEGA v monoterapii.

##### Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Dále jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky paliperidonu, které byly hlášeny v průběhu klinických studií a po uvedení přípravku na trh podle frekvence stanovené z klinických studií s přípravkem INVEGA u dospělých. K jejich popisu jsou použity následující názvy 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). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek				
	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace		bronchitida, infekce horních cest dýchacích, sinusitida, infekce močových cest, chřipka	pneumonie, infekce dýchacích cest, cystitida, infekce ucha, tonsilitida	infekce oka, onychomykóza, celulitida, akarodermatitida	
Poruchy krve a lymfatického systému			snížení počtu bílých krvinek, trombocytopenie, anemie, snížení hematokritu	agranulocytóza <sup>c</sup> , neutropenie, zvýšení počtu eosinofilů	
Poruchy imunitního systému				anafylaktická reakce, hypersenzitivita	

Endokrinní poruchy			hyperprolaktinemie <sup>a</sup>	nepatřičná sekrece antidiuretického hormonu <sup>c</sup> , přítomnost glukózy v moči	
Poruchy metabolismu a výživy		zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu, snížení tělesné hmotnosti, snížení chuti k jídlu	diabetes mellitus <sup>d</sup> , hyperglykémie, zvětšení obvodu pasu, anorexie, zvýšení triglyceridů v krvi	otrava vodou, diabetická ketoacidóza <sup>c</sup> , hypoglykémie, polydipsie, zvýšení cholesterolu v krvi	hyperinsulinemie
Psychiatrické poruchy	insomnie <sup>e</sup>	mánie, agitovanost, deprese, úzkost	poruchy spánku, stav zmatenosti, snížení libida, anorgasmie, nervozita, noční můry	katatonie, somnambulismus, otupělost <sup>c</sup>	
Poruchy nervového systému	parkinsonismus <sup>b</sup> , akatizie <sup>b</sup> , sedace/somnolence, bolest hlavy	dystonie <sup>b</sup> , závratě, dyskineze <sup>b</sup> , třes <sup>b</sup>	tardivní dyskineze, konvulze <sup>c</sup> , synkopa, psychomotorická hyperaktivita, posturální závratě, porucha pozornosti, dysartrie, dysgeuzie, hypestezie, parestezie	neuroleptický maligní syndrom, cerebrální ischemie, neodpovídání na podněty <sup>c</sup> , ztráta vědomí, snížená úroveň vědomí <sup>c</sup> , diabetické koma <sup>c</sup> , porucha rovnováhy, abnormální koordinace, titubace hlavy <sup>c</sup>	
Poruchy oka		rozmazané vidění	fotofobie, zánět spojivek, suché oko	glaukom, porucha hybnosti oka <sup>c</sup> , protáčení očí <sup>c</sup> , zvýšená tvorba slz, překrvení oka	
Poruchy ucha a labyrintu			vertigo, tinitus, bolest ucha		
Srdeční poruchy		atrioventrikulární blokáda, porucha vedení vzruchu, prodloužení QT na EKG, bradykardie, tachykardie	sinusová arytmie, abnormální EKG, palpitace	fibrilace síní, syndrom posturální ortostatické tachykardie <sup>c</sup>	
Cévní poruchy		ortostatická hypotenze, hypertenze	hypotenze	plicní embolie, žilní trombóza, ischemie, návaly	

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		faryngolaryngeální bolest, kašel, kongesce nosní sliznice	dyspnoe, chrapot, epistaxe	syndrom spánkové apnoe, hyperventilace, aspirační pneumonie, kongesce sliznice dýchacích cest, dysfonie	plicní kongesce
Gastrointestinální poruchy		bolest břicha, břišní diskomfort, zvracení, nauzea, zácpa, průjem, dyspepsie, sucho v ústech, bolest zubů	otok jazyka, gastroenteritida, dysfagie, flatulence	pankreatitida <sup>c</sup> , obstrukce tenkého střeva, ileus, inkontinence stolice, fekaloma <sup>c</sup> , cheilitida	
Poruchy jater a žlučových cest		zvýšení transamináz	zvýšení gamaglutamyltransferázy, zvýšení hodnot jaterních enzymů	žloutenka	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		pruritus, vyrážka	kopřivka, alopecie, ekzém, akné	angioedém, poléková erupce <sup>c</sup> , hyperkeratóza, suchá kůže, erytém, změna zbarvení kůže, seboreická dermatitida, lupy	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		muskuloskeletální bolest, bolest zad, bolest kloubů	zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, svalové spasmus, ztuhlost kloubů, otok kloubů, svalová slabost, bolest krční páteře	rhabdomyolýza <sup>c</sup> , abnormální držení těla <sup>c</sup>	
Poruchy ledvin a močových cest			inkontinence moči, polakisurie, retence moči, dysurie		
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím				syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)	
Poruchy reprodukčního systému a prsu		amenorea	erektilní dysfunkce, porucha ejakulace, menstruační obtíže <sup>c</sup> , galaktorea, sexuální dysfunkce, bolest prsů, nepříjemný pocit v prsou	priapismus <sup>c</sup> , opožděná menstruace <sup>c</sup> , gynekomastie, pocit plnosti prsů, zvětšení prsů <sup>c</sup> , výtok z prsů, výtok z pochvy	

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		pyrexie, astenie, únava	otok obličeje, otok <sup>e</sup> , zimnice, zvýšení tělesné teploty, abnormální chůze, žízeň, bolest na hrudi, nepříjemný pocit na hrudi, malátnost	hypotermie <sup>c</sup> , snížení tělesné teploty <sup>c</sup> , abstinenci příznaky <sup>c</sup> , indurace <sup>c</sup>	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			pád		

<sup>a</sup> Viz „Hyperprolaktinemie“ níže.

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

<sup>c</sup> Nebylo pozorováno v klinických studiích s přípravkem INVEGA, ale pozorováno po uvedení paliperidonu na trh.

<sup>d</sup> V placebem kontrolovaných pivotních studiích byl diabetes mellitus hlášen u 0,05 % pacientů ve skupině s přípravkem INVEGA ve srovnání s 0 % ve skupině s placebem. Celkový výskyt ze všech klinických studií byl u všech pacientů léčených přípravkem INVEGA 0,14 %.

<sup>e</sup> **Insomnie zahrnuje:** problémy s usínáním, střední insomnií; **Konvulze zahrnují:** konvulze typu grand mal; **Otok zahrnuje:** generalizovaný otok, periferní otok, hydrostatický intersticiální edém; **Menstruační obtíže zahrnují:** nepravidelnou menstruaci, oligomenoreu.

#### Nežádoucí účinky pozorované u lékových forem s risperidonem

Paliperidon je aktivním metabolitem risperidonu, proto se profily nežádoucích účinků obou sloučenin (včetně perorálních a injekčních lékových forem) prolínají. Navíc k výše uvedeným nežádoucím účinkům byly při užívání přípravků s risperidonem pozorovány následující nežádoucí účinky, které lze očekávat také u přípravku INVEGA.

**Psychiatrické poruchy:** porucha příjmu potravy spojená se spánkem (SRED)

**Poruchy nervového systému:** cerebrovaskulární poruchy

**Poruchy oka:** syndrom plovoucí duhovky (peroperační)

**Respirační hrudní a mediastinální poruchy:** šelesty

**Poruchy kůže a podkožní tkáň:** Stevensův-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Extrapyramidové příznaky (EPS)*

V klinických studiích zaměřených na schizofrenii nebyl pozorován rozdíl mezi placebem a dávkami 3 a 6 mg přípravku INVEGA. V závislosti na dávce byly pozorovány EPS u obou vyšších dávek (9 a 12 mg) přípravku INVEGA. V klinických studiích zaměřených na schizoafektivní poruchu byly pozorovány EPS u všech skupin dávkování ve větší míře než u placeba, a to bez přímého vztahu k dávkování.

Ze souhrnné analýzy EPS vyplynuly tyto projevy: parkinsonismus (zahrnuje hypersekreci slin, muskuloskeletální ztuhlost, parkinsonismus, slinění, fenomén „ozubeného kola“, bradykinezi, hypokinezi, ztuhlost obličejových svalů, svalové napětí, akinezi, ztuhlost šíje, svalovou ztuhlost, parkinsonskou chůzi, abnormální glabelární reflex a parkinsonský třes), akatizie (zahrnuje akatizii, neklid, hyperkinezi a syndrom neklidných nohou), dyskineze (dyskineze, svalové záškuby, choreoatetóza, atetóza a myoklonus), dystonie (zahrnuje dystonii, 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. Je nutno poznamenat, že je zahrnuto širší spektrum příznaků, které nemusejí být nutně extrapyramidového původu.

### *Zvýšení tělesné hmotnosti*

V klinických studiích zaměřených na schizofrenii prokázalo porovnání skupin pacientů, kteří dosáhli kritéria pro zvýšení tělesné hmotnosti  $\geq 7\%$  tělesné hmotnosti, že incidence přírůstku tělesné hmotnosti pro skupinu INVEGA 3 mg a 6 mg byla shodná s placebem, zatímco u přípravku INVEGA 9 mg a 12 mg byla incidence zvýšení tělesné hmotnosti ve srovnání s placebem vyšší.

V klinických studiích zaměřených na schizoafektivní poruchy zaznamenalo nárůst tělesné hmotnosti o  $\geq 7\%$  vyšší procento pacientů (5 %) léčených přípravkem INVEGA v porovnání s pacienty užívajícími placebo (1 %). Ve studii, která sledovala dvě dávkové skupiny (viz bod 5.1), byl nárůst tělesné hmotnosti o  $\geq 7\%$  u 3 % pacientů ze skupiny s nižší dávkou (3 - 6 mg), u 7 % pacientů ze skupiny s vyšší dávkou (9 - 12 mg) a u 1 % ve skupině užívající placebo.

### *Hyperprolaktinemie*

V klinických studiích zaměřených na schizofrenii bylo pozorováno zvýšení sérového prolaktinu u 67 % pacientů užívajících přípravky INVEGA. Nežádoucí účinky, které mohou naznačovat zvýšení hladin prolaktinu (např. amenorea, galaktorea, poruchy menstruace, gynekomastie) byly hlášeny celkem u 2 % pacientů. Maximum zvýšení středních hodnot koncentrace sérového prolaktinu bylo zpravidla pozorováno 15. den léčby, ale při ukončení studie setrvala koncentrace nad výchozími hodnotami.

### Skupinové účinky

Během léčby antipsychotiky se mohou vyskytnout prodloužení QT intervalu, komorové arytmie (fibrilace komor, ventrikulární 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.

Paliperidon je aktivní metabolit risperidonu. Může se jej proto týkat i bezpečnostní profil risperidonu.

### Starší pacienti

Ve studii provedené u starších pacientů se schizofrenií byl bezpečnostní profil podobný jako u mladších pacientů. Přípravek INVEGA nebyl studován u starších pacientů s demencí. V klinických studiích s jinými atypickými antipsychotiky bylo hlášeno zvýšené riziko mortality a cévních mozkových příhod (viz bod 4.4).

### Pediatrická populace

#### *Souhrn profilu bezpečnosti*

V jedné krátkodobé studii a ve dvou dlouhodobých studiích provedených s tabletami paliperidonu s prodlouženým uvolňováním u dospívajících se schizofrenií ve věku 12 let a starších byl celkový bezpečnostní profil podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých. V souhrnné populaci dospívajících se schizofrenií (ve věku 12 let a starších, N = 545) vystavené přípravku INVEGA, byly četnost a typ nežádoucích účinků podobné jako u dospělých, kromě následujících nežádoucích účinků, které byly hlášeny častěji u dospívajících užívajících přípravky INVEGA, než u dospělých užívajících přípravky INVEGA (a mnohem častěji než u placeba): sedace/somnolence, parkinsonismus, zvýšení tělesné hmotnosti, infekce horních cest dýchacích, akatizie a tremor byly hlášeny u dospívajících velmi často ( $\geq 1/10$ ); bolest břicha, galaktorea, gynekomastie, akné, dysartrie, gastroenteritida, krvácení z nosu, ušní infekce, zvýšení hladiny triglyceridů v krvi a závrať byly hlášeny u dospívajících často ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

### *Extrapyramidové příznaky (EPS)*

V krátkodobé, placebem kontrolované klinické studii s fixní dávkou u dospívajících byl výskyt EPS vyšší u všech dávek přípravku INVEGA než při užívání placeba, s vyšší frekvencí EPS při vyšších dávkách. Ve

všech studiích s dospívajícími byly EPS běžnější u dospívajících než u dospělých u každé dávky přípravku INVEGA.

#### *Zvýšení tělesné hmotnosti*

V krátkodobé, placebem kontrolované klinické studii s fixní dávkou u dospívajících, došlo u vyššího procenta pacientů léčených přípravkem INVEGA (6 – 19 % v závislosti na dávce) ke zvýšení tělesné hmotnosti o  $\geq 7\%$  v porovnání s pacienty léčenými placebem (2 %). Nebyla prokázána žádná jednoznačná spojitost s dávkou. V dlouhodobé 2leté klinické studii hlásili pacienti, kteří byli vystaveni přípravku INVEGA během dvojité zaslepené a otevřené studie mírné zvýšení tělesné hmotnosti (4,9 kg).

U dospívajících by zvýšení tělesné hmotnosti mělo být posuzováno podle očekávaného normálního přírůstku.

#### *Prolaktin*

V až 2leté, otevřené klinické studii s přípravkem INVEGA u dospívajících se schizofrenií byla incidence zvýšené hladiny sérového prolaktinu u 48 % žen a 60 % mužů. Nežádoucí účinky, které mohou naznačovat zvýšení hladiny prolaktinu (např. amenorea, galaktorea, menstruační poruchy, gynekomastie) byly hlášeny celkem u 9,3 % pacientů.

#### 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Všeobecně jsou očekávané příznaky a projevy důsledkem vystupňování známých farmakologických účinků paliperidonu, tj. ospalost a útlum, tachykardie a hypotenze, prodloužení QT intervalu a extrapyramidové příznaky. V souvislosti s předávkováním byly hlášeny *Torsade de pointes* a ventrikulární fibrilace. V případě akutního předávkování je nutné vzít v úvahu možnost vlivu více léčivých přípravků.

Při stanovování potřeb léčby a uzdravení je zapotřebí přihlížet k lékové formě prodlouženého uvolňování. Specifické antidotum paliperidonu není k dispozici. Měla by být prováděna celková podpurná opatření: zajištění a udržování průchodnosti dýchacích cest a zajištění odpovídající oxygenace a ventilace. Okamžitě by mělo být zahájeno monitorování srdečních funkcí, včetně kontinuálního sledování elektrokardiogramu z důvodu možných arytmí. Hypotenze a cirkulační kolaps by měly být léčeny odpovídajícím způsobem, jako je intravenózní přísun tekutin a/nebo sympatomimetik. Měla by být zvážena aplikace živočišného uhlí spolu s laxativy. V případě závažných extrapyramidových příznaků by měly být podány anticholinergní přípravky. Pečlivé sledování a monitorování by mělo pokračovat až do pacientova uzdravení.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

INVEGA obsahuje racemickou směs (+)- a (-)-paliperidonu.

#### Mechanismus účinku

Paliperidon je selektivní blokátor monoaminových účinků, jejichž farmakologické vlastnosti jsou odlišné od tradičních neuroleptik. Paliperidon se silně váže na serotoninergní 5-HT<sub>2</sub> receptory a dopaminergní D<sub>2</sub> receptory. Paliperidon také blokuje alfa1-adrenergní receptory a v menším rozsahu H<sub>1</sub>-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 D<sub>2</sub>-antagonistou, o kterých se předpokládá, že zmírňují pozitivní projevy 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

##### *Schizofrenie*

Účinnost přípravku INVEGA při léčbě schizofrenie byla stanovena ve třech multicentrických placebem kontrolovaných dvojitě zaslepených 6 týdenních studiích u pacientů, kteří splnili DSM-IV kriteria pro schizofrenii. Dávky přípravku INVEGA byly různé ve třech studiích a pohybovaly se v rozmezích od 3 do 15 mg jednou denně. Primární cílová účinnost byla definována jako snížení celkového skóre stupnice Pozitivních a Negativních Syndromů (PANSS), jak je prezentováno v následující tabulce. Stupnice PANSS je schválený vícepoložkový soupis vycházející z pěti faktorů na hodnocení pozitivních symptomů, negativních symptomů, neuspořádaných myšlenek, nekontrolovaného nepřátelství/rozrušení a úzkosti/deprese. Všechny testované dávky přípravku INVEGA jsou odděleny od placebo v den 4 ( $p < 0,05$ ). Předdefinované sekundární cílové hodnoty zahrnovaly stupnici Osobní a sociální dovednosti (Personal and Social Performance = PSP) a stupnici Clinical Global Impression – Severity (CGI-S). Ve všech třech studiích byl přípravek INVEGA lepší než placebo v PSP a CGI-S. Jako sekundární výstup byla hodnocena účinnost také výpočtem odezvy na léčbu (definované jako snížení celkového skóre PANSS o  $\geq 30$  %).



Studie zaměřené na schizofrenii: Celkové skóre stupnice pro pozitivní a negativní syndromy schizofrenie (PANSS) - změny od výchozích hodnot ke konečné hodnotě – LOCF ve studiích R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, a R076477-SCH-305: Intent-to-Treat Analysis Set					
	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)
Střední výchozí hodnota (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Střední hodnota změny (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
Rozdíl středních hodnot 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)
Střední výchozí hodnota (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Střední hodnota změny (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
P-hodnota (vs. placebo)			0,006		<0,001
Rozdíl středních hodnot LS (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
<b>R076477-SCH-305</b>	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Střední výchozí hodnota (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Střední hodnota změny (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
P-hodnota (vs. placebo)		<0,001		<0,001	
Rozdíl středních hodnot LS (SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Poznámka: Negativní změna skóre indikuje zlepšení. Ve všech 3 studiích byla zařazena aktivní kontrola (olanzapin v dávce 10 mg). LOCF = poslední provedené sledování. Byla použita verze 1-7 PANSS. Dávka 15 mg byla také zahrnuta do studie Study R076477-SCH-305, ale výsledky nejsou prezentovány, protože dávka převyšuje nejvyšší doporučenou denní dávku 12 mg.

Studie zaměřené na schizofrenii: Podíl pacientů se stavem odezvy na konečnou hodnotu LOCF Studie R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 a R076477-SCH-305: Intent-to-Treat Analysis Set					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
<b>R076477-SCH-303</b>					
N	126		123	122	129
S odezvou, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Bez odezvy, 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
S odezvou, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
Bez odezvy, 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
S odezvou, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)
Bez odezvy, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)
P-hodnota (vs. placebo)	--	0,001		< 0,001

V dlouhodobých studiích koncipovaných za účelem zhodnocení trvání účinku byl přípravek INVEGA významně účinnější než placebo při udržovací léčbě projevů a oddálení relapsu schizofrenie. Po 6týdenní léčbě akutní epizody a po stabilizaci po dalších 8 týdnů přípravkem INVEGA (dávkové rozpětí od 3 do 15 mg jednou denně) byli pacienti randomizováni ve dvojité zaslepeném uspořádání, buď do skupiny pokračující v léčbě přípravkem INVEGA nebo do skupiny s placebem, a to až do doby, než se u nich objevily příznaky relapsu schizofrenie. Studie byla časně ukončena z důvodu účinnosti, kdy byla prokázána významně delší doba do relapsu u pacientů léčených přípravkem INVEGA ve srovnání s placebem ( $p = 0,0053$ ).

### *Schizoafektivní porucha*

Účinnost přípravku INVEGA při akutní léčbě psychotických a manických symptomů u schizoafektivní poruchy byla stanovena ve dvou placebem kontrolovaných 6týdenních studiích u dospělých pacientů bez začlenění starších pacientů. Zařazené subjekty 1) splňovaly kritéria DSM-IV pro schizoafektivní poruchu ověřená při řízeném klinickém rozhovoru pro poruchy DSM-IV, 2) měly celkové skóre podle Stupnice pozitivních a negativních syndromů (PANSS) nejméně 60 a 3) vykazovaly význačné náladové symptomy, což potvrdilo minimální skóre 16 dle škály Young Mania Rating Scale (YMRS) a/nebo Hamiltonovy stupnice 21 pro posuzování deprese (HAM-D 21). Populace zahrnovala pacienty se schizoafektivní poruchou bipolárního i depresivního typu. V jedné z těchto studií byla stanovena účinnost u 211 pacientů, kteří dostávali proměnlivé dávky přípravku INVEGA (3 – 12 mg jednou denně). Ve druhé studii byla stanovena účinnost u 203 pacientů, kteří užívali jednu ze dvou hladin dávek přípravku INVEGA: 6 mg s možností snížení na 3 mg ( $n = 105$ ) nebo 12 mg s možností snížení na 9 mg ( $n = 98$ ) jednou denně. Obě studie zahrnovaly pacienty, kteří dostávali přípravek INVEGA buď jako monoterapii nebo v kombinaci se stabilizátory nálady a/nebo antidepresivy. Dávka se podávala ráno bez ohledu na jídlo. Účinnost byla hodnocena pomocí stupnice PANSS.

Skupina užívající přípravek INVEGA ve studii s proměnlivou dávkou (dávkování mezi 3 až 12 mg/den, střední modální dávka 8,6 mg/den) a skupina s vyšší dávkou přípravku INVEGA ve studii sledující dvě hladiny dávky (12 mg/den s možností snížení na 9 mg/den) vykazovaly za 6 týdnů na stupnici PANSS lepší výsledky v porovnání s placebem. Ve skupině s nižší dávkou ve studii sledující dvě hladiny dávky (6 mg/den s možností snížení na 3 mg/den), nevykazoval přípravek INVEGA v porovnání s placebem výrazné rozdíly. Pouze několik subjektů dostávalo dávku 3 mg v obou studiích a účinnost této dávky nebylo možné stanovit. Statisticky významné zlepšení manických symptomů měřených dle YMRS (sekundární škála pro hodnocení účinnosti) bylo pozorováno u pacientů ze skupiny s proměnlivou dávkou a ve druhé studii u pacientů ze skupiny s vyšší dávkou přípravku INVEGA.

Po sloučení výsledků z obou studií lze říci, že přípravek INVEGA zlepšil ve srovnání s placebem psychotické a manické symptomy schizoafektivní poruchy na výstupu při podávání buď jako monoterapie nebo v kombinaci se stabilizátory nálady a/nebo antidepresivy. Nicméně, celkový rozsah účinku, co se týče PANSS a YMRS, pozorovaného u monoterapie byl vyšší než v případě účinku pozorovaného u současně podávaných antidepresiv a/nebo stabilizátorů. Ve sloučené populaci navíc nebyl přípravek INVEGA účinný z hlediska psychotických symptomů u pacientů, kteří současně užívali stabilizátory nálady a antidepresiva, tato populace však byla malá (30 pacientů ve skupině s paliperidonem a 20 pacientů ve skupině s placebem). Dále, ve studii SCA-3001 v ITT (Intent to Treat) populaci byl účinek na psychotické příznaky měřený pomocí PANSS zřetelně nižší a u pacientů užívajících zároveň stabilizátory nálady a/nebo antidepresiva nedosáhl statistické prokazatelnosti. Účinek přípravku INVEGA

na depresivní symptomy nebyl v těchto studiích prokázán, ale byl prokázán v dlouhodobé studii s injekčně podávaným paliperidonem s dlouhodobým účinkem (viz níže v tomto bodě).

Sledování podskupin populace neprokázalo rozdíly v odezvě z hlediska pohlaví, věku nebo zeměpisné oblasti. Nebyl dostatek údajů k výzkumu rozdílů na základě rasové příslušnosti. Jako sekundární výstup byla hodnocena účinnost také výpočtem odezvy na léčbu (definované jako snížení celkového skóre PANSS o  $\geq 30\%$  a skóre CGI-C  $\leq 2$ ).

Studie zaměřené na schizoafektivní poruchu: Primární parametr účinnosti, změna celkového skóre PANSS z výchozí hodnoty ve studiích R076477-SCA-3001 a R076477-SCA-3002: Intent-to-Treat Analysis Set				
	Placebo	INVEGA nižší dávka (3 - 6 mg)	INVEGA vyšší dávka (9 - 12 mg)	INVEGA proměnlivá dávka (3 - 12 mg)
<b>R076477-SCA-3001</b>	(N = 107)	(N = 105)	(N = 98)	
Střední výchozí hodnota (SD)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Střední hodnota změny (SD)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
P-hodnota (vs. placebo)		0,187	0,003	
Rozdíl středních hodnot LS (SE)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
<b>R076477-SCA-3002</b>	(N = 93)			(N = 211)
Střední výchozí hodnota (SD)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Střední hodnota změny (SD)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
P-hodnota (vs. placebo)				< 0,001
Rozdíl středních hodnot LS (SE)				-13,5 (2,63)

Poznámka: Negativní změna skóre indikuje zlepšení. LOCF = poslední provedené sledování.

Studie zaměřené na schizoafektivní poruchu: Sekundární parametr účinnosti, podíl pacientů se stavem odezvy na konečnou hodnotu LOCF: Studie R076477-SCA-3001 a R076477-SCA-3002: Intent-to-Treat Analysis Set				
	Placebo	INVEGA nižší dávka (3 - 6 mg)	INVEGA vyšší dávka (9 - 12 mg)	INVEGA proměnlivá dávka (3 - 12 mg)
<b>R076477-SCA-3001</b>				
N	107	104	98	
S odezvou, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Bez odezvy, 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
S odezvou, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Bez odezvy, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
P-hodnota (vs. placebo)	--			0,046

Odezva definována jako snížení z výchozí hodnoty o  $\geq 30\%$  v celkovém skóre PANSS a  $\leq 2$  skóre CGI-C

V dlouhodobé studii koncipované za účelem zhodnocení trvání účinku byl injekčně podávaný paliperidon s dlouhodobým účinkem významně účinnější než placebo v udržení symptomatické kontroly i v oddálení psychotických, manických relapsů a depresivních symptomů schizoafektivní poruchy. Po 13týdenní úspěšné léčbě akutní psychotické nebo afektivní epizody byli pacienti stabilizováni po dalších 12 týdnů injekčně podávaným paliperidonem s dlouhodobým účinkem (dávkami v rozmezí od 50 do 150 mg). Poté

byli pacienti randomizováni do 15měsíční dvojité zaslepené fáze prevence relapsu, a to buď do skupiny pokračující v léčbě injekčně podávaným paliperidonem s dlouhodobým účinkem, nebo do skupiny s placebem, a to až do doby, než se u nich objevily příznaky relapsu schizoafektivních symptomů. Studie ukázala významně delší dobu do relapsu u pacientů léčených injekčně podávaným paliperidonem s dlouhodobým účinkem ve srovnání s placebem ( $p < 0,001$ ).

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem INVEGA u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci léčba schizoafektivní poruchy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

#### **Účinnost přípravku INVEGA při léčbě schizofrenie u dospívajících ve věku od 12 do 14 let nebyla dosud stanovena.**

Účinnost přípravku INVEGA u dospívajících pacientů se schizofrenií (INVEGA N = 149, placebo N = 51) byla sledována v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, 6týdenní studii s použitím fixní dávky vycházející z tělesné hmotnosti léčených subjektů ve skupině, jimž byla podávána dávka v rozmezí od 1,5 mg/den do 12 mg/den. Pacienti byli ve věku od 12 do 17 let a splňovali DSM-IV kritéria pro schizofrenii. Účinnost byla hodnocena pomocí stupnice PANSS. Tato studie prokázala účinnost přípravku INVEGA u dospívajících pacientů se schizofrenií léčených střední dávkou. Sekundární analýza dávek prokázala účinnost 3mg, 6mg a 12mg dávek podávaných jednou denně.

Studie zaměřená na schizofrenii u dospívajících: R076477-PSZ-3001: 6týdenní, s fixní dávkou, placebem kontrolovaná Intent-to-Treat Analysis Set. LOCF změny cílového parametru od výchozích hodnot				
	Placebo N=51	INVEGA nízká dávka 1,5 mg N=54	INVEGA střední dávka 3 nebo 6 mg* N=48	INVEGA vysoká dávka 6 nebo 12 mg** N=47
<b>Změna v PANSS skóre</b>				
Střední výchozí hodnota (SD)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Střední hodnota změny (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
Rozdíl středních hodnot LS (SE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
<b>Analýza odezvy</b>				
S odezvou, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Bez odezvy, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
P-hodnota (vs placebo)		0,479	0,001	0,043

Odezva definována jako snížení z výchozí hodnoty o  $\geq 20\%$  v celkovém skóre PANSS

Poznámka: Negativní změna skóre indikuje zlepšení. LOCF = poslední provedené sledování.

\* Skupina se střední dávkou: 3 mg pro subjekty < 51 kg, 6 mg pro subjekty  $\geq 51$  kg

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

Účinnost přípravku INVEGA u dospívajících pacientů (ve věku 12 let a starších) se schizofrenií (INVEGA N = 112, aripiprazole N = 114), jimž byly podávány proměnlivé dávky v rozmezí od 3 mg/den do 9 mg/den, byla rovněž hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, aktivně kontrolované klinické studii s 8týdenní, dvojité zaslepenou akutní fází a 18týdenní, dvojité zaslepenou udržovací fází. Změny v celkovém skóre PANSS oproti výchozímu stavu do 8. a 26. týdne byly mezi skupinami léčenými přípravkem INVEGA a aripiprazolem numericky podobné. Navíc byl rozdíl v procentu pacientů prokazujících  $\geq 20\%$  zlepšení celkového skóre PANSS ve 26. týdnu mezi dvěma léčebnými skupinami numericky podobný.

Studie zaměřená na schizofrenii u dospívajících: R076477-PSZ-3003: 26týdenní, s pružnou dávkou, aktivně kontrolovaná Intent-to-Treat Analysis Set. LOCF změny cílového parametru od výchozích hodnot		
	INVEGA 3-9 mg N=112	Aripiprazole 5-15 mg N=114
<b>Změna v PANSS skóre 8 týdnů, akutní cílový parametr</b>		
Střední výchozí hodnota (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Střední hodnota změny (SD)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
P-hodnota (vs aripiprazole)	0,935	
Rozdíl středních hodnot LS (SE)	0,1 (1,83)	
<b>Cílový parametr změna v PANSS skóre ve 26. týdnu</b>		
Střední výchozí hodnota (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Střední hodnota změny (SD)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
P-hodnota (vs aripiprazole)	0,877	
Rozdíl středních hodnot LS (SE)	-0,3 (2,20)	
<b>Cílový parametr analýza odezvy ve 26. týdnu</b>		
S odezvou, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Bez odezvy, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
P-hodnota (vs aripiprazole)	0,444	

Odezva definována jako snížení z výchozí hodnoty o  $\geq 20$  % v celkovém skóre PANSS

Poznámka: Negativní změna skóre indikuje zlepšení. LOCF = poslední provedené sledování.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika paliperidonu po aplikaci přípravku INVEGA je v doporučeném rozmezí klinických dávek přímo úměrná dávce.

### Absorpce

Po podání jednorázové dávky vykazuje přípravek INVEGA postupně vzrůstající rychlost uvolňování umožňující ustálené zvyšování plazmatických koncentrací paliperidonu a dosažení vrcholových plazmatických koncentrací ( $C_{max}$ ) přibližně za 24 hodin po podání. Po podávání přípravku INVEGA jednou denně bylo dosaženo koncentrací v rovnovážném stavu u většiny pacientů během 4 - 5 dnů.

Paliperidon je účinný metabolit risperidonu. Způsob uvolňování léčivé látky z přípravku INVEGA vede ve srovnání s risperidonom s okamžitým uvolňováním k minimálnímu kolísání mezi vrcholovou a minimální koncentrací (flukuační index pro přípravek INVEGA 38 % proti 125 % pro risperidon).

Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání přípravku INVEGA je 28 % [90% CI (interval spolehlivosti): 23 % - 33 %].

Podání paliperidonu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním spolu se standardizovaným velmi tučným/vysoce kalorickým jídlem zvyšuje  $C_{max}$  a AUC paliperidonu až o 50 – 60 % ve srovnání s podáním nalačno.

### Distribuce

Paliperidon je rychle distribuován. Zdánlivý distribuční objem je 487 l. Vazba paliperidonu na plazmatické bílkoviny činí 74 %. Paliperidon se primárně váže na  $\alpha_1$ -kyselý glykoprotein a albumin.

### Biotransformace a eliminace

Týden po podání jedné perorální dávky 1 mg <sup>14</sup>C-paliperidonu s okamžitým uvolňováním bylo vyloučeno 59 % podané dávky v nezměněné formě do moče, což prokazuje, že paliperidon není výrazně metabolizován játry. Přibližně 80 % z podané radioaktivity bylo nalezeno v moči a 11 % ve stolici. *In vivo* byly identifikovány čtyři způsoby metabolizace, ale žádný neznamenal více než 6,5 % z podané dávky: dealkylace, hydroxylace, dehydrogenace a štěpení benzisoxazolu. I když studie *in vitro* naznačovaly úlohu CYP2D6 a CYP3A4 v metabolismu paliperidonu, nebyly získány žádné důkazy *in vivo*, že se tyto izoenzymy významně podílejí na metabolismu paliperidonu. Po podání přípravku INVEGA neprokázaly populační farmakokinetické analýzy rozdíly v clearance 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, zahrnující CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, a CYP3A5. Terminální eliminační poločas paliperidonu činí přibližně 23 hodin.

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.

### Porucha funkce jater

Paliperidon není významně metabolizován v játrech. Ve studii u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh hodnotící škály B) byly plazmatické koncentrace volného paliperidonu podobné jako u zdravých jedinců. Pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh hodnotící škály C) nejsou k dispozici žádné údaje.

### Porucha funkce ledvin

Vylučování paliperidonu klesá se snižující se funkcí ledvin. Celková clearance paliperidonu byla snížena o 32 % u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [CrCl] = 50 až < 80 ml/min), o 64 % u středně těžké poruchy funkce ledvin (CrCl = 30 až < 50 ml/min) a o 71 % u těžké poruchy funkce ledvin (CrCl = < 30 ml/min). Střední hodnota terminálního eliminačního poločasu u pacientů s lehkou poruchou byla 24 hodin, se středně těžkou poruchou 40 hodin a s těžkou poruchou 51 hodin ve srovnání se 23 hodinami u jedinců s normální ledvinovou funkcí (CrCl ≥ 80 ml/min).

### Starší pacienti

Údaje ze studie farmakokinetiky u starších jedinců (≥ 65 let věku, n = 26) prokazují, že clearance paliperidonu v ustáleném stavu byla po podání přípravku INVEGA o 20 % nižší než u dospělých jedinců (18 - 45 let, n = 28). Ve farmakokinetické populační analýze, která zahrnovala pacienty se schizofrenií, však nebyl pozorován výrazný vliv věku, po korekci na věkem vyvolané snížení CrCl.

### Dospívající

Systémová expozice paliperidonu u dospívajících jedinců (ve věku 15 let a starších) byla srovnatelná se systémovou expozicí u dospělých. U dospívajících s tělesnou hmotností < 51 kg byla pozorována o 23 % vyšší expozice než u dospívajících s tělesnou hmotností ≥ 51 kg. Samotný věk neměl na expozici paliperidonu vliv.

### Rasové rozdíly

Populační farmakokinetická analýza neprokázala rasově závislé rozdíly ve farmakokinetice paliperidonu po podání přípravku INVEGA.

### Pohlaví

Clearance paliperidonu je po podání přípravku INVEGA u žen přibližně o 19 % nižší než u mužů. Tento rozdíl je do značné míry vysvětlitelný rozdíly v aktivní tělesné hmotě a rozdílné clearance kreatininu u mužů a žen.

### Vliv kouření

Na základě studií *in vitro* s lidskými jaterními enzymy nebyl paliperidon substrátem pro CYP1A2; kouření by proto nemělo mít vliv na farmakokinetiku paliperidonu. Populační farmakokinetická analýza prokázala mírné snížení expozice paliperidonu u kuřáků v porovnání s nekuřáky. Tento rozdíl se však nejeví jako klinicky významný.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie toxicity po opakovaném podání paliperidonu laboratorním potkanům a psům prokázaly hlavní farmakologické účinky jako je celkový útlum a účinky zprostředkované prolaktinem na mléčnou žlázu a genitálie. Paliperidon nebyl u laboratorních potkanů a králíků teratogenní. Ve studiích reprodukční toxicity používajících risperidon u laboratorních potkanů, který je u potkanů a lidí extenzivně metabolizován na paliperidon, bylo pozorováno snížení porodní hmotnosti a přežití mláďat. Ostatní antagonisté dopaminu, pokud jsou podávány březím zvířatům, měly negativní účinky na učení a motorický vývoj mláďat. Paliperidon nebyl v souboru testů genotoxický. Ve studiích karcinogenity 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). Tyto nádory mohou souviset s prodlouženým dopaminovým D<sub>2</sub> antagonismem a hyperprolaktinemií. Význam nálezů těchto nádorů u hlodavců není z hlediska rizika pro člověka znám.

V 7týdenní studii toxicity u juvenilních potkanů, jimž byl perorálně podáván paliperidon v dávkách až do 2,5 mg/kg/den, což odpovídá expozici přibližně srovnatelné klinické expozici na základě AUC, nebylo pozorováno žádné ovlivnění jejich růstu, sexuálního dospívání a reprodukčních schopností. Paliperidon nenarušoval neurobehaviorální rozvoj u samců při dávkách až do 2,5 mg/kg/den. Při dávkách 2,5 mg/kg/den u samic byl pozorován vliv na učení a paměť. Tento účinek nebyl pozorován po přerušení léčby. Ve 40týdenní studii toxicity juvenilních psů, jimž byl perorálně podáván risperidon (který je do značné míry přeměněn na paliperidon) v dávkách až do 5 mg/kg/den, byly pozorovány více než 3krát intenzivnější účinky na sexuální zrání, růst dlouhých kostí a minerální hustotu stehenní kosti oproti klinické expozici na základě AUC.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### **3 mg**

*Jádro*

Polyethylenoxid 200K

Chlorid sodný

Povidon 40

Kyselina stearová

Butylhydroxytoluen (E321)

Žlutý oxid železitý (E172)

Polyethylenoxid 7000K

Červený oxid železitý (E172)

Hytelóza

Makrogol 3350

Acetát celulózy

*Potahová vrstva*

Hypromelóza  
Oxid titaničitý (E171)  
Monohdrát laktózy  
Triacetin  
Karnaubský vosk

*Černý inkoust*

Černý oxid železitý (E172)  
Propylenglykol  
Hypromelóza

**6 mg**

*Jádro*

Polyethylenoxid 200K  
Chlorid sodný  
Povidon 40  
Kyselina stearová  
Butylhydroxytoluen (E321)  
Polyethylenoxid 7000K  
Červený oxid železitý (E172)  
Hyetelóza  
Makrogol 3350  
Acetát celulózy

*Potahová vrstva*

Hypromelóza  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 400  
Žlutý oxid železitý (E172)  
Červený oxid železitý (E172)  
Karnaubský vosk

*Černý inkoust*

Černý oxid železitý (E172)  
Propylenglykol  
Hypromelóza

**9 mg**

*Jádro*

Polyethylenoxid 200K  
Chlorid sodný  
Povidon 40  
Kyselina stearová  
Butylhydroxytoluen (E321)  
Polyethylenoxid 7000K  
Červený oxid železitý (E172)  
Černý oxid železitý (E172)  
Hyetelóza  
Makrogol 3350  
Acetát celulózy



*Potahová vrstva*

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 400

Červený oxid železitý (E172)

Karnaubský vosk

*Černý inkoust*

Černý oxid železitý (E172)

Propylenglykol

Hypromelóza

**12 mg**

*Jádro*

Polyethylenoxid 200K

Chlorid sodný

Povidon 40

Kyselina stearová

Butylhydroxytoluen (E321)

Polyethylenoxid 7000K

Červený oxid železitý (E172)

Žlutý oxid železitý (E172)

Hyetelóza

Makrogol 3350

Acetát celulózy

*Potahová vrstva*

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 400

Žlutý oxid železitý (E172)

Karnaubský vosk

*Černý inkoust*

Černý oxid železitý (E172)

Propylenglykol

Hypromelóza

**6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

**6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

**6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Lahvičky: Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Blistry: Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvičky:

Lahvička z bílého polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s pečetícím uzávěrem a polypropylenovým bezpečnostním dětským uzávěrem. Každá lahvička obsahuje 2 sáčky s 1 g silikagelu (sráženého oxidu křemičitého) na vysoušení (sáček je z polyethylenu schváleného pro použití v potravinářství).

Velikost balení: 30 a 350 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Blistry:

Orientovaný polyamid (OPA)-aluminium-polyvinylchlorid (PVC)/aluminiový dětský bezpečnostní protlačovací blister.

Velikost balení: 14, 28, 49, 56 a 98 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

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

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

### **3 mg**

EU/1/07/395/041 - 044

EU/1/07/395/057 - 058

EU/1/07/395/067

### **6 mg**

EU/1/07/395/045 - 048

EU/1/07/395/059 - 060

EU/1/07/395/070

### **9 mg**

EU/1/07/395/049 - 052

EU/1/07/395/061 - 062

EU/1/07/395/073

**12 mg**

EU/1/07/395/053 - 056

EU/1/07/395/063 - 064

EU/1/07/395/076

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

Datum první registrace: 25. června 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 14. května 2012

## **10. DATUM, REVIZE TEXTU**

07/2024

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