1. NÁZOV LIEKU

TREVICTA 175 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
TREVICTA 263 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
TREVICTA 350 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
TREVICTA 525 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

175 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 273 mg paliperidónu palmitátu v 0,88 ml zodpovedajúceho 175 mg paliperidónu.

263 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 410 mg paliperidónu palmitátu v 1,32 ml zodpovedajúceho 263 mg paliperidónu.

350 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 546 mg paliperidónu palmitátu v 1,75 mg zodpovedajúceho 350 mg paliperidónu.

525 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 819 mg paliperidónu palmitátu v 2,63 ml zodpovedajúceho 525 mg paliperidónu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním.
Suspenzia je bielej až sivobielej farby. Suspenzia má neutrálne pH (približne 7,0).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

TREVICTA, 3-mesačná injekcia, je indikovaná na udržiavaciu liečbu schizofrénie dospelým pacientom, ktorí sú klinicky stabilizovaní na 1-mesačnom injekčnom paliperidóne palmitáte (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pacienti, ktorí sú primerane liečení 1-mesačným injekčným paliperidónom palmitátom (pokiaľ možno štyri mesiace alebo dlhšie) a nevyžadujú si úpravu dávky, môžu prejsť na 3-mesačný injekčný paliperidón palmitát.

TREVICTA sa má začať podávať v čase ďalšej plánovanej dávky 1-mesačného injekčného paliperidónu palmitátu (± 7 dní). Dávka TREVICTY má byť stanovená na základe predchádzajúcej

dávky 1-mesačného injekčného paliperidónu palmitátu použitím 3,5-násobne vyššej dávky uvedenej v nasledujúcej tabuľke:

Dávky TREVICTY u pacientov primerane liečených 1-mesačným injekčným paliperidónom palmitátom

Ak je dávka 1-mesačného injekčného paliperidónu palmitátu	Začnite podávať TREVICTU nasledujúcou dávkou
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

Neexistuje dávka TREVICTY zodpovedajúca 25 mg dávke 1-mesačného injekčného paliperidónu palmitátu, takáto dávka sa neskúšala.

Po úvodnej dávke TREVICTY sa má TREVICTA podávať vo forme intramuskulárnej injekcie jedenkrát za 3 mesiace (± 2 týždne, pozri tiež časť Vynechaná dávka).

Ak je to potrebné, úpravu dávky TREVICTY je možné vykonávať každé 3 mesiace v prírastkoch v rozsahu 175 mg až 525 mg na základe tolerovateľnosti pacientom a/alebo účinnosti. Vzhľadom na dlhodobé pôsobenie TREVICTY nemusí byť odpoveď pacienta na upravenú dávku zjavná niekoľko mesiacov (pozri časť 5.2). Ak je pacient naďalej symptomatický, jeho stav sa má riešiť podľa klinickej praxe.

Prechod z iných antipsychotík
Pacienti nemajú prejsť priamo z iných antipsychotík, pretože 3-mesačný injekčný paliperidón palmitát sa môže začať používať, len ak je pacient stabilizovaný na 1-mesačnom injekčnom paliperidón palmitáte.

Prechod z TREVICTY na iné antipsychotiká
Ak sa liečba TREVICTOU ukončí, treba vziať do úvahy jej predĺžené uvoľňovanie.

Prechod z TREVICTY na 1-mesačný injekčný paliperidón palmitát
Pre prechod z TREVICTY na 1-mesačný injekčný paliperidón palmitát sa má 1-mesačný injekčný paliperidón palmitát podať v čase nasledujúcej dávky TREVICTY, ktorá sa mala podať, použitím 3,5-násobne nižšej dávky uvedenej v nasledujúcej tabuľke. Úvodná dávka, ktorá je predpísaná v informácii o 1-mesačnom injekčnom paliperidóne palmitáte, sa nevyžaduje. 1-mesačný injekčný paliperidón palmitát sa má ďalej podávať v mesačných intervaloch tak, ako je opísané v informácii o lieku.

Dávky 1-mesačného injekčného paliperidónu palmitátu u pacientov prechádzajúcich z TREVICTY

Ak je posledná dávka TREVICTY	Začnite 1-mesačný injekčný paliperidón palmitát o 3 mesiace neskôr v nasledujúcej dávke
175 mg	50 mg
263 mg	75 mg
350 mg	100 mg
525 mg	150 mg

Prechod z TREVICTY na denne podávaný perorálny paliperidón tablety s predĺženým uvoľňovaním
Pre prechod z TREVICTY na paliperidón tablety s predĺženým uvoľňovaním sa má denné dávkovanie paliperidónu tabliet s predĺženým uvoľňovaním začať 3 mesiace po poslednej dávke TREVICTY a liečba má pokračovať s paliperidónom tabletami s predĺženým uvoľňovaním tak, ako je opísané v tabuľke nižšie. Nasledujúca tabuľka uvádza odporúčané režimy pre zmenu dávky, ktoré umožnia pacientom doposiaľ stabilizovaným na rôznych dávkach TREVICTY, dosiahnuť podobnú expozíciu paliperidónu s paliperidónom tabletami s predĺženým uvoľňovaním.

Dávky paliperidónu tabliet s predĺženým uvoľňovaním u pacientov prechádzajúcich z TREVICTY*

Posledná dávka TREVICTY (0. týždeň)	Číslo týždňa po poslednej dávke TREVICTY		
	12. až 18. týždeň, vrátane	19. až 24. týždeň, vrátane	Od 25. týždňa ďalej
	Denná dávka paliperidónu tabliet s predĺženým uvoľňovaním		
175 mg	3 mg	3 mg	3 mg
263 mg	3 mg	3 mg	6 mg
350 mg	3 mg	6 mg	9 mg
525 mg	6 mg	9 mg	12 mg

* Všetky dávky paliperidónu tabliet s predĺženým uvoľňovaním užívané jedenkrát denne majú byť individualizované na jednotlivého pacienta, pričom sa majú vziať do úvahy premenné ako dôvod zmeny, odpoveď pacienta na predchádzajúcu liečbu paliperidónom, závažnosť psychotických príznakov a/alebo sklon k vedľajším účinkom.

Vynechaná dávka

Dávkovacie okno
TREVICTA sa má podávať injekčne jedenkrát každé 3 mesiace. Aby sa zamedzilo vynechaniu dávky TREVICTY, pacientom môže byť injekcia podaná až do 2 týždňov pred alebo po 3-mesačnom časovom limite.

Vynechané dávky

Ak sa vynechá naplánovaná dávka a čas od poslednej injekcie je	Akcia
> 3½ mesiaca až do 4 mesiacov	Injekcia sa má podať čo najskôr a potom sa má pokračovať v 3-mesačnom rozvrhu podávania injekcie.
4 mesiace až 9 mesiacov	Riaďte sa odporúčaným režimom pre opakované začatie liečby, ktorý sa uvádza v tabuľke nižšie.
> 9 mesiacov	Opakovane začnite liečbu 1-mesačným injekčným paliperidónom palmitátom ako je uvedené v súhrne informácií toho lieku. Liečba TREVICTOU môže pokračovať po tom, čo bol pacient primerane liečený 1-mesačným injekčným paliperidónom palmitátom pokiaľ možno 4 mesiace alebo dlhšie.

Odporúčaný režim pre opakované začatie liečby po vynechaní TREVICTY 4 mesiace až 9 mesiacov

Ak bola posledná dávka TREVICTY	Podajte 1-mesačný injekčný paliperidón palmitát, dve dávky v rozpätí jedného týždňa (do deltového svalu)		Potom podajte TREVICTU (do deltového[a] alebo gluteálneho svalu)
	1. deň	8. deň	1 mesiac po 8. dni
175 mg	50 mg	50 mg	175 mg
263 mg	75 mg	75 mg	263 mg
350 mg	100 mg	100 mg	350 mg
525 mg	100 mg	100 mg	525 mg

[a] Pozri tiež *Informácia určená pre lekárov alebo zdravotníckych pracovníkov* pre výber ihly na injekciu do deltového svalu na základe telesnej hmotnosti.

Osobitné populácie

Starší ľudia
Účinnosť a bezpečnosť u starších ľudí vo veku > 65 rokov neboli stanovené.

Vo všeobecnosti sa odporúča pre starších pacientov s normálnou funkciou obličiek rovnaké dávkovanie TREVICTY ako pre mladších dospelých pacientov s normálnou funkciou obličiek. Z dôvodu možnej zníženej funkcie obličiek u starších pacientov pozri *Porucha funkcie obličiek* pre odporúčania pre dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie obličiek
TREVICTA nebola študovaná u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2). Pacientom s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 50 až < 80 ml/min) sa má dávka upraviť a pacient má byť stabilizovaný použitím 1-mesačného injekčného paliperidónu palmitátu, a potom má byť prevedený na TREVICTU.

TREVICTA sa neodporúča u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min).

Porucha funkcie pečene
TREVICTA nebola študovaná u pacientov s poruchou funkcie pečene. Na základe skúseností s perorálnym paliperidónom nie je u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene potrebná úprava dávkovania. Keďže nebol paliperidón skúmaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, odporúča sa u týchto pacientov postupovať opatrne (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť TREVICTY u detí a dospievajúcich vo veku < 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

TREVICTA je určená len na intramuskulárne použitie. Nesmie sa podávať inou cestou. Každú injekciu má podať len zdravotnícky pracovník, ktorý podá celú dávku v jednej injekcii. Má sa podať injekčne pomaly, hlboko do deltového alebo gluteálneho svalu. V prípade diskomfortu v mieste podania injekcie sa má zvážiť zmena miesta podania z gluteálneho na deltový sval (a *vice versa*) (pozri časť 4.8).

TREVICTA sa musí podávať len použitím tenkostenných ihiel, ktoré sú súčasťou balenia TREVICTY. Pri podávaní TREVICTY sa nesmú používať ihly z balenia 1-mesačného injekčného paliperidónu palmitátu alebo iné komerčne dostupné ihly (pozri *Informácia určená pre lekárov alebo zdravotníckych pracovníkov*).

Pred podaním sa má vizuálne skontrolovať obsah naplnenej injekčnej striekačky, či neobsahuje cudzie látky a nezmenil farbu. **Je dôležité, aby sa injekčnou striekačkou silno triaslo s hrotom smerom nahor a s uvoľneným zápästím minimálne 15 sekúnd, aby sa zabezpečila homogénna suspenzia. TREVICTA sa má podať do 5 minút po trasení.** Ak uplynie viac ako 5 minút pred podaním injekcie, znovu traste silno minimálne 15 sekúnd, aby sa liek resuspendoval (Pozri *Informácia určená pre lekárov alebo zdravotníckych pracovníkov*).

Podanie do deltového svalu
Špecifikovaná ihla na podanie TREVICTY do deltového svalu je stanovená podľa hmotnosti pacienta.
- U pacientov s hmotnosťou ≥ 90 kg sa má použiť tenkostenná 1½-palcová ihla veľkosti 22 G (0,72 mm x 38,1 mm).
- U pacientov s hmotnosťou < 90 kg sa má použiť tenkostenná 1-palcová ihla veľkosti 22 G (0,72 mm x 25,4 mm).

Má sa podať do stredu deltového svalu. Podanie injekcie do deltového svalu sa má striedať, raz do jedného a raz do druhého svalu.

Podanie do gluteálneho svalu
Ihla, ktorá sa má použiť pri podaní TREVICTY do gluteálneho svalu bez ohľadu na telesnú hmotnosť je tenkostenná 1½-palcová ihla veľkosti 22 G (0,72 mm x 38,1 mm). Má sa podať do horného

vonkajšieho kvadrantu gluteálneho svalu. Podanie injekcie do gluteálneho svalu sa má striedať, raz do jedného a raz do druhého gluteálneho svalu.

Neúplné podanie
Aby sa zabránilo neúplnému podaniu TREVICTY, naplnená injekčná striekačka sa musí silno triasť minimálne 15 sekúnd do 5 minút pred podaním, aby sa zabezpečila homogénna suspenzia (pozri *Informácia určená pre lekárov alebo zdravotníckych pracovníkov*).

V prípade neúplne podanej injekčnej dávky sa však zostávajúca dávka v injekčnej striekačke nemá opakovane podať a nemá sa podať ďalšia dávka, pretože je ťažké odhadnúť veľkosť skutočne podanej dávky. Pacient sa má pozorne sledovať a liečiť, ako je to klinicky vhodné, až do ďalšej plánovanej 3-mesačnej injekcie TREVICTY.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Použitie u pacientov akútne agitovaných alebo vo vážnom psychotickom stave

TREVICTA sa nemá používať na zvládanie akútnych stavov agitovanosti ani vážnych psychotických stavov, keď sa vyžaduje okamžitá kontrola príznakov.

QT interval

Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní paliperidónu pacientom so známym kardiovaskulárnym ochorením alebo s rodinnou anamnézou predĺženého QT intervalu a pri súbežnom používaní s inými liekmi, o ktorých sa predpokladá, že predlžujú QT interval.

Neuroleptický malígny syndróm

Pri liečbe paliperidónom sa vyskytol neuroleptický malígny syndróm (NMS), ktorý je charakterizovaný hypertermiou, svalovou rigiditou, vegetatívnou nestabilitou, poruchami vedomia a zvýšením sérových hladín kreatínfosfokinázy. Ďalšie klinické prejavy môžu zahŕňať myoglobinúriu (rabdomyolýzu) a akútne zlyhanie obličiek. Ak sa u pacienta objavia prejavy alebo príznaky indikujúce NMS, palperidón sa má vysadiť. Treba vziať do úvahy dlhodobý účinok TREVICTY.

Tardívna dyskinéza/extrapyramídové príznaky

Liečba antagonistami dopamínových receptorov sa spája so vznikom tardívnej dyskinézy, ktorá je charakterizovaná rytmickými, mimovoľnými pohybmi, najmä jazyka a/alebo tváre. Ak sa objavia prejavy a príznaky tardívnej dyskinézy, je potrebné zvážiť vysadenie všetkých antipsychotík, vrátane paliperidónu. Treba vziať do úvahy dlhodobý účinok TREVICTY.

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 paliperidónom boli hlásené prípady leukopénie, neutropénie a agranulocytózy. 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 TREVICTOU pri prvých prejavoch 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 prejavy infekcie a ihneď ich liečiť, ak sa takéto príznaky alebo prejavy objavia. U pacientov so závažnou neutropéniou (absolútny počet neutrofilov < 1 x 10^9/l) sa má liečba TREVICTOU prerušiť a sledovať počet leukocytov až do zotavenia. Treba vziať do úvahy dlhodobý účinok TREVICTY.

Reakcie z precitlivenosti

Reakcie z precitlivenosti sa môžu vyskytnúť dokonca aj u pacientov, ktorí predtým tolerovali perorálny risperidón alebo perorálny paliperidón (pozri časť 4.8).

Hyperglykémia a diabetes mellitus

Pri paliperidóne bola hlásená hyperglykémia, diabetes mellitus a exacerbácia existujúceho diabetu, vrátane diabetickej kómy a ketoacidózy. Odporúča sa vhodné klinické sledovanie v súlade s odporučenými postupmi pre antipsychotické lieky. U pacientov liečených TREVICTOU sa majú sledovať príznaky hyperglykémie (ako polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a u pacientov s diabetom mellitus treba pravidelne sledovať zhoršenie kontroly glukózy.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

Pri používaní TREVICTY bolo hlásené významné zvýšenie telesnej hmotnosti. Hmotnosť je potrebné pravidelne kontrolovať.

Použitie u pacientov s prolaktín-dependentnými nádormi

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-blokujúci účinok môže paliperidón u niektorých pacientov vyvolať ortostatickú hypotenziu. V klinických štúdiách s TREVICTOU bola nežiaduca reakcia súvisiaca s ortostatickou hypotenziou hlásená u 0,3 % osôb. TREVICTA sa má používať opatrne u pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením (napr. srdcové zlyhanie, infarkt myokardu alebo ischémia, poruchy prevodu vzruchu), cerebrovaskulárnym ochorením alebo stavmi, ktoré predisponujú pacienta k hypotenzii (napr. dehydratácia a hypovolémia).

Kŕče

TREVICTA sa má používať opatrne u pacientov s anamnézou kŕčov alebo iných stavov, ktoré môžu znižovať prah pre vznik kŕčov.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sú plazmatické koncentrácie paliperidónu zvýšené.
U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 50 ml/min až < 80 ml/min) sa má upraviť dávka a pacienta treba stabilizovať použitím 1-mesačného injekčného paliperidónu palmitátu, a potom previesť na TREVICTU. TREVICTA sa neodporúča u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min). (Pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

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

Starší pacienti s demenciou

TREVICTA nebola študovaná u starších pacientov s demenciou. TREVICTA sa neodporúča na liečbu starších pacientov s demenciou z dôvodu zvýšeného rizika celkovej úmrtnosti a cerebrovaskulárnych nežiaducich reakcií.

Skúsenosti s risperidónom uvedené nižšie sú považované za platné tiež pre paliperidón.

Celková úmrtnosť
Pri metaanalýze 17 kontrolovaných klinických skúšanísa 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 užívajúcich placebo.

Cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie
V randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach 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 tohto vyššieho rizika nie je známa.

Parkinsonova choroba a demencia s prítomnosťou Lewyho teliesok

Pri predpisovaní TREVICTY 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 zvýšeným rizikom vzniku neuroleptického malígneho syndrómu, resp. môžu mať vyššiu citlivosť na antipsychotiká. Zvýšená citlivosť na antipsychotiká sa môže prejaviť zmätenosťou, otupenosťou, posturálnou nerovnováhou vrátane častých pádov a extrapyramídovými príznakmi.

Priapizmus

Zaznamenalo sa, že antipsychotiká (vrátane risperidónu) s α-adrenergickými blokujúcimi účinkami vyvolávajú priapizmus. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali urgentnú lekársku pomoc v prípade, že priapizmus neodznie v priebehu 4 hodín.

Regulácia telesnej teploty

Antipsychotikám sa pripisuje úloha pri poruche schopnosti organizmu znížiť teplotu telesného jadra. Pri predpisovaní TREVICTY pacientom, ktorí sa dostávajú do situácií vedúcich k zvýšeniu teploty telesného jadra, napr. namáhavé cvičenie, pobyt vo veľkých horúčavách, súbežné užívanie liekov s anticholinergickým účinkom alebo dehydratácia, sa odporúča náležitá starostlivosť.

Venózny tromboembolizmus

Pri užívaní antipsychotík sa vyskytli prípady venózneho tromboembolizmu (VTE). Keďže sa u pacientov liečených antipsychotikami často objavujú získané rizikové faktory pre vznik VTE, pred liečbou TREVICTOU 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. V prípade, že sa tento účinok vyskytne u ľudí, môže zakrývať prejavy a príznaky predávkovania niektorými liekmi alebo stavov, ako napr. obštrukcia čreva, Reyov syndróm a nádor mozgu.

Podávanie

Musí sa dávať pozor, aby nedošlo k neželanému podaniu TREVICTY do krvnej cievy.

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 alfa1a-adrenergným antagonistickým účinkom, ako napr. TREVICTA (pozri časť 4.8).

IFIS môže zvyšovať riziko očných komplikácií počas operácie a po nej. Pred operáciou treba očného chirurga informovať o užívaní liekov s alfa1a-adrenergným antagonistickým účinkom v súčasnosti alebo v minulosti. Potenciálny prínos ukončenia liečby blokujúcej alfa1 pred operáciou katarakty sa nestanovil a musí sa porovnať s rizikom ukončenia antipsychotickej liečby.

Pomocné látky

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 TREVICTY v kombinácii s liekmi, ktoré predlžujú QT interval, napr. antiarytmiká triedy IA (napr. chinidín, dizopyramid) a triedy III (napr. amiodarón, sotalol), niektoré antihistaminiká, niektoré antibiotiká (napr. fluorochinolóny), niektoré iné antipsychotiká a niektoré antimalariká (napr. meflochín). Tento zoznam je informatívny a nie je úplný.

Potenciál TREVICTY ovplyvňovať iné lieky

Nepredpokladá sa, že by mal paliperidón klinicky významné farmakokinetické interakcie s liekmi metabolizovanými izoenzýmami cytochrómu P450.

Vzhľadom na primárne účinky paliperidónu (pozri časť 4.8) na centrálny nervový systém (CNS) sa TREVICTA má používať opatrne v kombinácii s inými liekmi s centrálnym účinkom, napr. anxiolytikami, s väčšinou antipsychotík, hypnotikami, opiátmi atď. alebo s alkoholom.

Paliperidón môže antagonizovať účinok levodopy a 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 TREVICTY s inými liekmi s takýmto potenciálom, napr. iné antipsychotiká, tricykliká, môže vzniknúť aditívny účinok.

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

Súbežné podávanie perorálnych tabliet paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním pri rovnovážnom stave (12 mg jedenkrát denne) a tabliet divalproexu sodného s predĺženým uvoľňovaním (500 mg až 2 000 mg jedenkrát denne) neovplyvnilo farmakokinetiku valproátu v rovnovážnom stave.

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

Potenciál iných liekov ovplyvňovať TREVICTU

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 súbežnom podávaní perorálneho paliperidónu s paroxetínom, silným inhibítorom izoenzýmu CYP2D6, sa nepozorovali žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku paliperidónu.

Súbežné podávanie perorálneho paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne s karbamazepínom 200 mg dvakrát denne spôsobilo pokles C_{max} a AUC paliperidónu v priemernom rovnovážnom 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 súbežného podávania 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 TREVICTY a v prípade potreby ju zvýšiť. Naopak, pri ukončení liečby karbamazepínom treba prehodnotiť dávku TREVICTY a v prípade potreby ju znížiť. Treba vziať do úvahy dlhodobý účinok TREVICTY.

Súbežné podávanie perorálnej tablety paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním 12 mg v jednej dávke a tabliet divalproexu sodného s predĺženým uvoľňovaním (dve tablety 500 mg jedenkrát denne) malo za následok približne 50 % zvýšenie C_{max} a AUC paliperidónu, pravdepodobne následkom zvýšenej perorálnej absorpcie. Keďže sa nepozoroval žiadny účinok na systémový klírens, nemala by sa očakávať žiadna klinicky signifikantná interakcia medzi tabletami divalproexu sodného s predĺženým uvoľňovaním a intramuskulárnou injekciou TREVICTY. Táto interakcia nebola študovaná pri TREVICTE.

Súbežné užívanie TREVICTY s risperidónom alebo perorálnym paliperidónom

Vzhľadom na to, že paliperidón je hlavným aktívnym metabolitom risperidónu, vyžaduje sa opatrnosť, keď sa TREVICTA podáva súbežne s risperidónom alebo s perorálnym paliperidónom počas dlhšieho obdobia. Údaje o bezpečnosti týkajúce sa súbežného podávania TREVICTY s inými antipsychotikami sú obmedzené.

Súbežné použitie TREVICTY so psychostimulanciami

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití paliperidónu počas gravidity. V štúdiách na zvieratách nemal intramuskulárne podaný paliperidón palmitát ani perorálne podaný paliperidón žiadne teratogénne účinky, avšak pozorovali sa iné formy reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).
U novorodencov, ktorí boli vystavení počas tretieho trimestra gravidity paliperidónu, existuje riziko vzniku nežiaducich reakcií zahŕňajúcich extrapyramídové príznaky a/alebo príznaky z vysadenia lieku, ktoré sa môžu líšiť v závažnosti a trvaní po pôrode. Boli hlásené agitácia, hypertónia, hypotónia, tremor, somnolencia, respiračná tieseň alebo ťažkosti pri kŕmení. Preto majú byť novorodenci starostlivo sledovaní. TREVICTA sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je vyslovene nevyhnutné.

Vzhľadom na to, že sa paliperidón zaznamenal v plazme až do 18 mesiacov po podaní jednej dávky TREVICTY, má sa vziať do úvahy dlhodobý účinok TREVICTY, pretože maternálna expozícia TREVICTE pred a počas gravidity môže viesť k nežiaducim reakciám u novonarodeného dieťaťa.

Dojčenie

Paliperidón sa vylučuje do materského mlieka v množstve, ktoré by pravdepodobne ovplyvnilo dojčené dieťa, ak by jeho matka dostávala terapeutické dávky tohto lieku. Vzhľadom na to, že sa paliperidón zaznamenal v plazme až do 18 mesiacov po podaní jednej dávky TREVICTY, má sa vziať do úvahy dlhodobý účinok TREVICTY, pretože dojčené deti môžu byť vystavené riziku aj v prípade, ak bola TREVICTA podaná dlho pred dojčením. TREVICTA sa nesmie používať počas dojčenia.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne relevantné účinky.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Paliperidón môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje kvôli potenciálnemu vplyvu na nervový systém a zrak, ako napr. sedácia, somnolencia, synkopa, rozmazané videnie (pozri časť 4.8). Z tohto dôvodu je potrebné pacientov poučiť, aby neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, kým nebude známe, ako reagujú na TREVICTU.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie hlásené u ≥ 5 % pacientov v dvoch dvojito zaslepených kontrolovaných klinických skúšaniach s TREVICTOU boli zvýšenie telesnej hmotnosti, infekcia horných dýchacích ciest, úzkosť, bolesť hlavy, insomnia a reakcia v mieste podania injekcie.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

V nasledujúcej časti sú uvedené všetky nežiaduce reakcie na liek hlásené u paliperidónu podľa kategórie frekvencie odhadnutej z klinických skúšaní s paliperidónom palmitátom. Boli použité nasledovné pojmy a frekvencie: *veľmi časté* (≥ 1/10); *časté* (≥ 1/100 až < 1/10); *menej časté* (≥ 1/1 000 až < 1/100); *zriedkavé* (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); *veľmi zriedkavé* (< 1/10 000) a *neznáme* (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	**Nežiaduce reakcie**				
	Frekvencia				
	Veľmi časté	**Časté**	**Menej časté**	**Zriedkavé**	**Neznáme[a]**
Infekcie a nákazy		infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest, chrípka	pneumónia, bronchitída, infekcia dýchacej sústavy, sínusitída, cystitída, infekcia ucha, tonzilitída, onychomykóza, celulitída, subkutánny absces	infekcia oka, akarodermatitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému			znížený počet leukocytov, anémia	neutropénia, trombocytopénia, zvýšený počet eozinofilov	agranulocytóza
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita		anafylaktická reakcia

Poruchy endokrinného systému		hyperprolaktiné-mia[b]		neprimerané vylučovanie antidiuretického hormónu, prítomnosť glukózy v moči	
Poruchy metabolizmu a výživy		hyperglykémia, zvýšená telesná hmotnosť, znížená telesná hmotnosť, znížená chuť do jedla	diabetes mellitus[d], hyperinzulinémia, zvýšená chuť do jedla, anorexia, zvýšená hladina triglyceridov v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi	diabetická ketoacidóza, hypoglykémia, polydipsia	intoxikácia vodou
Psychické poruchy	Insomnia[e]	agitácia, depresia, úzkosť	porucha spánku, mánia, pokles libida, nervozita, nočné mory	katatónia, stav zmätenosti, somnambuliz-mus, citová otupenosť, anorgazmia	porucha príjmu potravy súvisiaca so spánkom
Poruchy nervového systému		parkinsonizmus[c], akatízia[c], útlm/ somnolencia, dystónia[c], točenie hlavy, dyskinéza[c], tremor, bolesť hlavy	tardívna dyskinéza, synkopa, psychomotorická hyperaktivita, posturálne závraty, porucha pozornosti, dyzartria, dysgeúzia, hypestézia, parestézia	neuroleptický malígny syndróm, cerebrálna ischémia, nereagovanie na stimuly, strata vedomia, znížená hladina vedomia, kŕč[e], porucha rovnováhy, abnormálna koordinácia, titubácia hlavy	diabetická kóma
Poruchy oka			rozmazané videnie, konjunktivitída, suché oko	glaukóm, porucha hybnosti oka, prevracanie očí, fotofóbia, zvýšené slzenie, okulárna hyperémia	syndróm vlajúcej dúhovky (peroperačný)
Poruchy ucha a labyrintu			závrat, tinnitus, bolesť ucha		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia	artrioventrikulárna blokáda, porucha vedenia vzruchu, predĺžený QT interval na elektrokardiograme, syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie, bradykardia, abnormálny elektrokardiogram, palpitácie	atriálna fibrilácia, sínusová arytmia	
Poruchy ciev		hypertenzia	hypotenzia, ortostatická hypotenzia	pľúcna embólia, venózna trombóza, sčervenanie	ischémia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		kašeľ, nazálna kongescia	dyspnoe, faryngolaryngeálna bolesť, epistaxa	syndróm spánkového apnoe, pľúcna kongescia, kongescia dýchacieho traktu, šelest, sipot	hyperventilácia, aspiračná pneumónia, dysfónia

Poruchy gastro-intestinálneho traktu		abdominálna bolesť, vracanie, nauzea, zápcha, diarea, dyspepsia, bolesť zubov	abdominálny diskomfort, gastroenteritída, dysfágia, sucho v ústach, flatulencia	pankreatitída, črevná obštrukcia, opuchnutý jazyk, inkontinencia stolice, fekalóm, cheilitída	ileus
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená hladina transamináz	zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, zvýšená hladina hepatálnych enzýmov		žltačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva			žihľavka, pruritus, vyrážka, alopécia, ekzém, suchá koža, erytém, akné	lieková vyrážka, hyperkeratóza, seboroická dermatitída, lupiny	Stevensov-Johnsonov syndróm/toxic-ká epidermálna nekrolýza, angioedém, sfarbenie kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		muskuloskeletál-na bolesť, bolesť chrbta artralgia	zvýšená hladina kreatín fosfokinázy v krvi, svalové kŕče, stuhnutosť kĺbov, svalová slabosť	rabdomyolýza, opuch kĺbov	abnormálny postoj
Poruchy obličiek a močových ciest			inkontinencia moču, polakizúria, dyzúria	zadržiavanie moču	
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období					novorodenecký syndróm z vysadenia (pozri časť 4.6)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		amenorea	erektilná dysfunkcia, porucha ejakulácie, porucha menštruácie[e], gynekomastia, galaktorea, sexuálna dysfunkcia, bolesť prsníkov	priapizmus, ťažkosti s prsníkmi, naliatie prsníkov, zväčšenie prsníkov, vaginálny výtok	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		pyrexia, asténia, únava, reakcia v mieste vpichu	edém tváre, edém[e], zvýšená telesná teplota, neprirodzená chôdza, bolesť na hrudi, nepohodlie na hrudi, nevoľnosť, indurácia	hypotermia, triaška, smäd, syndróm z vysadenia, absces v mieste podania injekcie, celulitída v mieste podania injekcie, cysta v mieste podania injekcie, hematóm v mieste podania injekcie	znížená telesná teplota, nekróza v mieste podania injekcie, vred v mieste podania injekcie
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			pád		

[a] Frekvencia nežiaducich reakcií je klasifikovaná ako „neznáma“, pretože neboli pozorované v klinických štúdiách s paliperidónom palmitátom. Boli odvodené buď zo spontánnych postmarketingových hlásení a frekvencia nemôže byť stanovená, alebo boli odvodené z údajov z klinických štúdií s risperidónom (ktorákoľvek lieková forma) alebo perorálnym paliperidónom a/alebo postmarketingových hlásení.

[b] Pozri nižšie časť „Hyperprolaktinémia“.

[c] Pozri nižšie časť „Extrapyramídové príznaky“.

[d] V placebom kontrolovaných klinických štúdiách bol u 0,32 % pacientov liečených 1-mesačným injekčným paliperidón palmitátom hlásený diabetes mellitus v porovnaní s 0,39 % v skupine s placebom. Celková incidencia zo všetkých klinických štúdií bola 0,65 % zo všetkých pacientov liečených 1-mesačným injekčným paliperidón palmitátom.

[e] **Insomnia zahŕňa:** počiatočnú insomniu, insomniu strednej fázy; **Kŕče zahŕňajú:** záchvaty typu grand mal; **Edém zahŕňa:** generalizovaný edém, periférny edém, jamkovitý edém; **Porucha menštruácie zahŕňa:** oddialenie menštruácie, 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.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Anafylaktická reakcia
Počas postmarketingového používania boli u pacientov, ktorí predtým tolerovali perorálny risperidón alebo perorálny paliperidón, zriedkavo hlásené prípady anafylaktickej reakcie po podaní injekcie 1-mesačného paliperidónu (pozri časť 4.4).

Reakcie v mieste vpichu
V klinických skúšaniach s TREVICTOU hlásilo 5,3 % pacientov nežiaducu reakciu súvisiacu s miestom podania injekcie. Žiadna z týchto udalostí nebola závažná ani neviedla k prerušeniu liečby. Na základe hodnotenia skúšajúcich sa indurácia, začervenanie a opuch nenachádzali alebo boli mierne v prípade ≥ 95 % posudkov. Bolesť v mieste vpichu hodnotená pacientmi založená na vizuálnej analógovej škále bola nízka a časom sa znižovala.

Extrapyramídové príznaky (EPS)
V klinických štúdiách s TREVICTOU boli akatízia, dyskinéza, dystónia, parkinsonizmus a tremor hlásené u 3,9 %, 0,8 %, 0,9 %, 3,6 % a 1,4 % pacientov, v tomto poradí.

Extrapyramídové príznaky (EPS) zahŕňali zlúčenú analýzu nasledujúcich výrazov: parkinsonizmus (zahŕňa extrapyramídovú poruchu, extrapyramídové príznaky, fenomén on a off, Parkinsonovu chorobu, parkinsonickú krízu, hypersekréciu slín, muskuloskeletálnu stuhnutosť, parkinsonizmus, slintanie, rigiditu (fenomén ozubeného kolesa), bradykinézu, hypokinézu, maskovitú tvár, svalovú stuhnutosť, akinézu, rigiditu šije, svalovú rigiditu, parkinsonickú chôdzu, abnormálny glabelárny reflex a parkinsonický pokojový tremor), akatízia (vrátane akatízie, nepokoja, hyperkinézy a syndrómu nepokojných nôh), dyskinéza (dyskinéza, chorea, porucha pohybu, svalové zášklby, choreoatetóza, atetóza a myoklonus), dystónia (vrátane dystónie, cervikálneho spazmu, emprostotonu, okulogyrickej krízy, oromandibulárnej dystónie, risus sardonicus, tetánie, hypertónie, tortikolis, mimovoľných svalových kontrakcií, skrátenia svalov, blefarospazmu, okulogyrácie, paralýzy jazyka, kŕča tváre, laryngospazmu, myotónie, opistotonu, orofaryngeálneho kŕča, pleurototonu, kŕča jazyka a trizmu) a tremor.

Zvýšenie telesnej hmotnosti
V dlhodobej randomizovanej štúdii vysadenia lieku boli u 10 % pacientov v skupine s TREVICTOU a u 1 % pacientov v skupine s placebom hlásené abnormálne zvýšenia telesnej hmotnosti o ≥ 7 % od dvojito zaslepeného východiskového stavu do dvojito zaslepeného konečného stavu. Naopak, abnormálne zníženia telesnej hmotnosti (≥ 7 %) od dvojito zaslepeného východiskového stavu do dvojito zaslepeného konečného stavu boli hlásené u 1 % pacientov v skupine s TREVICTOU a u 8 % pacientov v skupine s placebom. Priemerné zmeny v telesnej hmotnosti od dvojito zaslepeného východiskového stavu do dvojito zaslepeného konečného stavu boli +0,94 kg pre skupinu s TREVICTOU a -1,28 kg pre skupinu s placebom.

Hyperprolaktinémia
Počas dvojito zaslepenej fázy dlhodobej randomizovanej štúdie vysadenia lieku boli pozorované zvýšenia prolaktínu nad referenčné rozpätie (> 13,13 ng/ml u mužov a > 26,72 ng/ml u žien) u vyššieho percenta mužov a žien v skupine s TREVICTOU ako v skupine s placebom (9 % vs. 3 % a 5 % vs. 1 %, v tomto poradí). V skupine s TREVICTOU bola priemerná zmena od dvojito zaslepeného východiskového stavu do dvojito zaslepeného konečného stavu +2,90 ng/ml u mužov (vs. -10,26 ng/ml v skupine s placebom) a +7,48 ng/ml u žien (vs. -32,93 ng/ml v skupine s placebom). Jedna žena (2,4 %) v skupine s TREVICTOU zaznamenala nežiaducu reakciu amenorea, zatiaľ čo medzi ženami v skupine s placebom sa nezaznamenali žiadne nežiaduce reakcie potenciálne súvisiace s prolaktínom. Medzi mužmi neboli nežiaduce reakcie potenciálne súvisiace s prolaktínom ani v jednej skupine.

Účinky tejto triedy liekov

Pri používaní antipsychotík sa môže vyskytnúť predĺženie QT intervalu, ventrikulárne arytmie (ventrikulárna fibrilácia, ventrikulárna tachykardia), náhla nevysvetlená smrť, zastavenie srdcovej činnosti a Torsade de pointes.

Pri používaní antipsychotík boli hlásené prípady venózneho tromboembolizmu vrátane prípadov pľúcnej embólie a prípadov hlbokej žilovej trombózy (neznáma frekvencia).

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 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Vo všeobecnosti sú očakávané prejavy a príznaky vystupňovaním známych farmakologických účinkov paliperidónu, t.j. ospanlivosť a sedácia, tachykardia a hypotenzia, predĺženie QT intervalu a extrapyramídové príznaky. Torsade de pointes a ventrikulárna fibrilácia boli hlásené v súvislosti s predávkovaním pacienta perorálnym paliperidónom. Pri akútnom predávkovaní je potrebné zvážiť možnosť predávkovania viacerými liekmi súčasne.

Liečba

Pri hodnotení potreby liečby a rekonvalescencie je potrebné zvážiť charakter liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním a dlhý polčas eliminácie paliperidónu. K dispozícii nie je žiadne špecifické antidotum pre paliperidón. Je potrebné použiť všeobecné podporné opatrenia. Zabezpečiť a udržať voľné dýchacie cesty a zaistiť dostatočnú oxygenáciu a ventiláciu.

Okamžite je potrebné začať monitorovanie kardiovaskulárnych parametrov, vrátane kontinuálneho monitorovania EKG, vzhľadom na možné poruchy srdcového rytmu. Hypotenziu a zlyhanie obehu je potrebné liečiť vhodnými postupmi, vrátane intravenózneho podania tekutín a/alebo aplikácie sympatomimetík. V prípade závažných extrapyramídových príznakov sa majú podať anticholínergické látky. Pacienta je potrebné pozorne sledovať a monitorovať až do jeho zotavenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

TREVICTA 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 serotonínové 5-HT2 receptory a na dopamínergické D2 receptory. Paliperidón tiež blokuje alfa 1-adrenergické receptory a v menšom rozsahu aj histamínové H1 receptory a alfa 2-adrenergické receptory. Farmakologická aktivita enantiomérov (+)- a (-)-paliperidónu je kvalitatívne a kvantitatívne podobná.

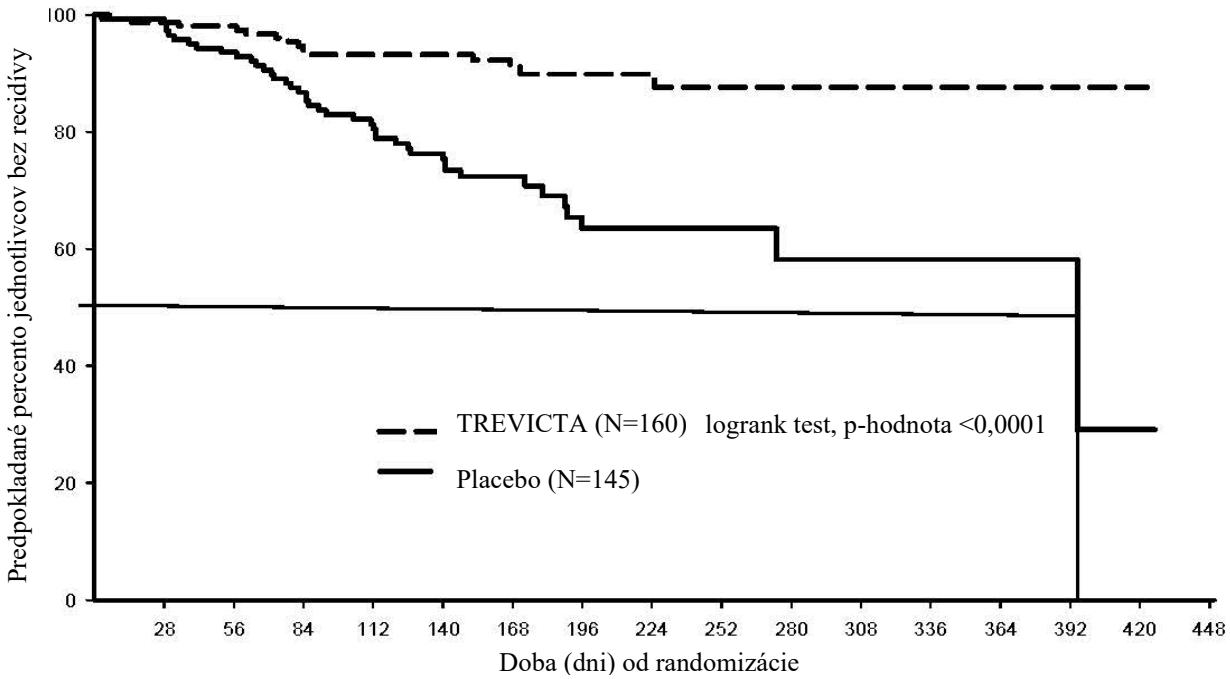
Paliperidón sa neviaže na cholinergické receptory. Aj napriek tomu, že paliperidón je silným antagonistom D2-receptorov, ktorý dokázateľne zmierňuje pozitívne príznaky schizofrénie, vyvoláva menej výraznú katalepsiu a znižuje motorické funkcie v menšom rozsahu ako tradičné neuroleptiká. Dominujúci centrálny sérotonínergický antagonizmus môže znižovať tendenciu paliperidónu vyvolávať extrapyramídové vedľajšie účinky.

Klinická účinnosť

Účinnosť TREVICTY v udržiavacej liečbe schizofrénie u pacientov, ktorí boli primerane liečení minimálne štyri mesiace 1-mesačným injekčným paliperidónom palmitátom, pričom posledné dve dávky boli rovnakej sily, bola hodnotená v jednej dlhodobej randomizovenej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii vysadenia lieku a jednej dlhodobej dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdii non-inferiority. V oboch štúdiách bolo primárne kritérium hodnotenia založené na recidíve.

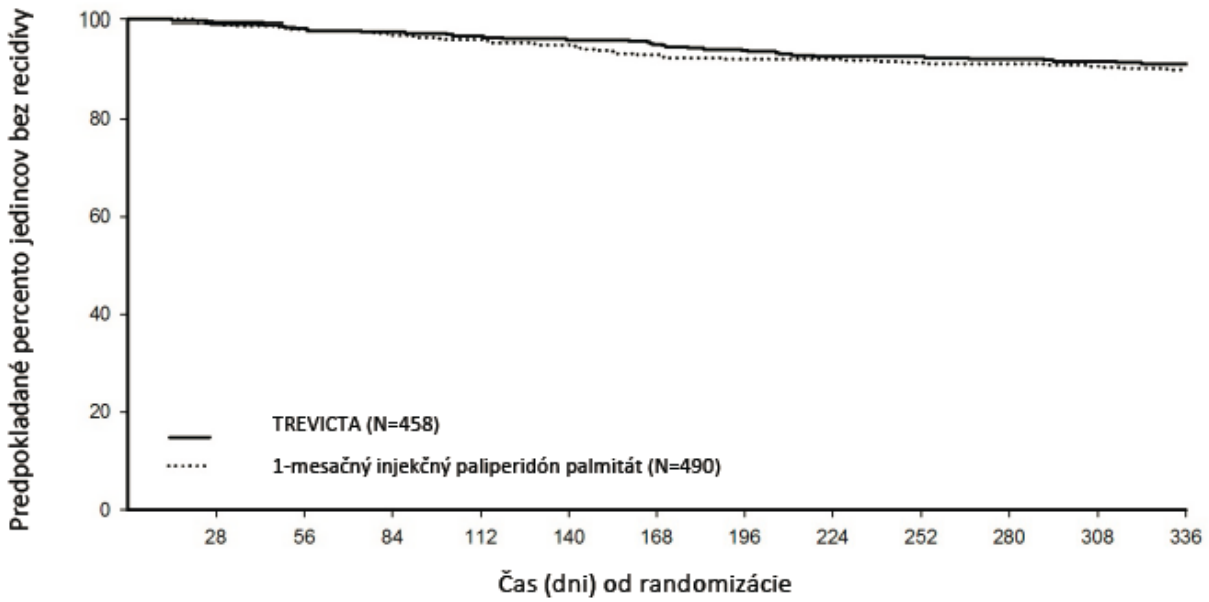
V dlhodobej randomizovanej štúdii vysadenia lieku bolo 506 dospelých pacientov, ktorí spĺňali kritériá DSM-IV pre schizofréniu, zaradených do otvorenej prechodnej fázy a liečených flexibilnými dávkami 1-mesačného injekčného paliperidónu palmitátu podávaného do deltového alebo gluteálneho svalu (50-150 mg) počas 17 týždňov (úpravy dávky sa uskutočnili v 5. a 9. týždni). Celkovo 379 pacientov potom dostalo jednu dávku TREVICTY buď do deltového alebo gluteálneho svalu v otvorenej stabilizačnej fáze (dávka bola 3,5-násobok poslednej dávky 1-mesačného injekčného paliperidónu palmitátu). Pacienti, ktorí boli považovaní za klinicky stabilných na konci 12-týždňovej stabilizačnej fázy, boli potom randomizovaní v pomere 1:1 na TREVICTU alebo placebo v dvojito zaslepenej fáze s premenným trvaním (dávka TREVICTY bola rovnaká ako posledná dávka podaná počas stabilizačnej fázy; táto dávka zostala v priebehu dvojito zaslepenej fázy fixná). V tomto období bolo 305 symptomaticky stabilných pacientov randomizovaných na pokračovanie liečby TREVICTOU (n = 160) alebo na placebo (n = 145) do recidívy, predčasného ukončenia alebo do konca štúdie. Primárnou premennou účinnosti bol čas do prvej recidívy. Štúdia bola ukončená na základe vopred plánovanej predbežnej analýzy, ktorá sa uskutočnila, keď bolo 283 pacientov randomizovaných a bolo pozorovaných 42 prípadov recidívy.

Na základe záverečnej analýzy (N = 305), 42 pacientov (29,0 %) v skupine s placebom a 14 pacientov (8,8 %) v skupine s TREVICTOU zaznamenalo recidívu počas dvojito zaslepenej fázy. Hazard ratio bol 3,81 (95 % CI: 2,08; 6,99), čo naznačuje na 74 % pokles rizika recidívy s TREVICTOU v porovnaní s placebom. Kaplanova-Meierova krivka času do recidívy podľa liečebnej skupiny je znázornená na Obrázku 1. Zaznamenal sa významný rozdiel ($p < 0,0001$) medzi dvoma liečebnými skupinami v čase do recidívy v prospech TREVICTY. Čas do recidívy v skupine s placebom (medián 395 dní) bol signifikantne kratší ako v skupine s TREVICTOU (medián nebolo možné odhadnúť vzhľadom k nízkemu percentu pacientov s recidívou [8,8 %]).



Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka času do recidívy – Záverečná analýza

V štúdii non-inferiority bolo 1429 akútne chorých pacientov (východisková stredná hodnota celkového skóre PANSS: 85,7), ktorí spĺňali kritériá DSM-IV pre schizofréniu, zaradených do otvorenej fázy a liečených 1-mesačným injekčným paliperidónom palmitátom po dobu 17 týždňov. Dávka mohla byť upravená (t.j. 50 mg, 75 mg, 100 mg alebo 150 mg) v 5. týždni a 9.týždni a miesto podania injekcie mohlo byť deltový alebo gluteálny sval. Z pacientov, ktorí spĺňali kritériá randomizácie v 14. a 17. týždeň, bolo 1 016 randomizovaných v pomere 1:1 na mesačné injekcie 1-mesačného injekčného paliperidónu palmitátu alebo na prechod na TREVICTU s 3,5-násobkom dávky 1-mesačného injekčného paliperidónu palmitátu 9. a 13. týždňa po dobu 48 týždňov. Pacienti dostali TREVICTU jedenkrát každé 3 mesiace a v ostatných mesiacoch dostali injekčné placebo pre zachovanie zaslepenia. Primárnym ukazovateľom účinnosti štúdie bolo percento pacientov, ktorí nezaznamenali recidívu na konci 48-týždňovej, dvojito zaslepenej fázy podľa Kaplan-Meierovho 48-týždňového odhadu (TREVICTA: 91,2%, 1-mesačný injekčný paliperidón palmitát: 90,0%). Medián času do recidívy nemohol byť odhadnutý ani v jednej zo skupín z dôvodu nízkeho podielu pacientov s recidívou. Rozdiel (95 % CI) medzi liečenými skupinami bol 1,2 % (-2,7 %, 5,1 %), čím sa splnilo kritérium non-inferiority založené na rozpätí -10 %. Liečebná skupina s TREVICTOU nebola teda horšia ako 1-mesačný injekčný paliperidón palmitát. Zlepšenia vo fungovaní, merané na stupnici Personal and Social Performance (PSP), ktoré boli pozorované počas otvorenej stabilizačnej fázy, boli udržané počas dvojito zaslepenej fázy v oboch liečebných skupinách.



Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka času do recidívy porovnávajúca TREVICTU a 1-mesačný injekčný paliperidón palmitát

Výsledky účinnosti boli v oboch štúdiách vo všetkých populačných podskupinách (pohlavie, vek a rasa) zhodné.

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom TREVICTA vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu schizofrénie. (Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

V dôsledku nesmierne nízkej rozpustnosti vo vode sa 3-mesačná formulácia paliperidónu palmitátu po intramuskulárnej injekcii rozpúšťa pomaly, než sa hydrolyzuje na paliperidón a absorbuje do systémového obehu. Uvoľňovanie liečiva sa začína už v 1. deň a trvá až do 18 mesiacov.

Údaje uvedené v tomto odseku sú založené na analýze populačnej farmakokinetiky. Po jednorazovej intramuskulárnej dávke TREVICTY sa plazmatické koncentrácie paliperidónu postupne zvyšujú, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sú dosiahnuté s mediánom T_{max} 30-33 dní. Po intramuskulárnej injekcii TREVICTY v dávkach 175-525 mg do deltového svalu bola pozorovaná v priemere o 11-12 % vyššia C_{max} v porovnaní s injekciou do gluteálneho svalu. Profil uvoľňovania a dávkovací režim TREVICTY vedie k ustáleným terapeutickým koncentráciám. Celková expozícia paliperidónu po podaní TREVICTY bola závislá od dávky v rozpätí dávok 175-525 mg a približne závislá od dávky v prípade C_{max}. Stredná hodnota pomeru maximálnych a minimálnych koncentrácií (peak:trough ratio) v rovnovážnom stave bola pre dávku TREVICTY 1,6 po podaní do sedacieho svalu a 1,7 po podaní do deltového svalu.

Väzba racemického paliperidónu na plazmatické bielkoviny je 74 %.

Po podaní TREVICTY sa (+) a (-) enantioméry paliperidónu vzájomne vymenia a dosiahnu pomer AUC (+) k (-) približne 1,7-1,8.

Biotransformácia a eliminácia

V štúdii s perorálnym ^{14}C-paliperidónom vo forme s okamžitým uvoľňovaním sa jeden týždeň po podaní jednorazovej perorálnej dávky 1 mg ^{14}C-paliperidónu s okamžitým uvoľňovaním 59 % dávky vylúčilo v nezmenenej forme do moču, čo naznačuje menej významný metabolizmus paliperidónu v pečeni. Približne 80 % z podanej rádioaktivity sa zachytilo v moči a 11 % v stolici. *In vivo* boli identifikované štyri metabolické dráhy, pričom žiadna z nich nepredstavovala viac ako 10 % dávky: dealkylácia, hydroxylácia, dehydrogenácia a benzisoxazolové štiepenie. Aj napriek tomu, že sa v štúdiách *in vitro* predpokladal význam izoenzýmov CYP2D6 a CYP3A4 pri 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 perorálneho paliperidónu osobám s rýchlym metabolizmom, resp. s pomalým metabolizmom substrátov izoenzýmu CYP2D6. V štúdiách *in vitro* zameraných na 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.

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

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky sa medián zjavného biologického polčasu paliperidónu po podaní TREVICTY v dávkovom rozpätí 175-525 mg pohyboval od 84 do 95 dní po podaní injekcie do deltového svalu a od 118 do 139 dní po podaní injekcie do gluteálneho svalu.

Porovnanie dlhodobo pôsobiaceho 3-mesačného injekčného paliperidónu palmitátu s inými formuláciami paliperidónu

TREVICTA je navrhnutá tak, aby dodávala paliperidón počas 3 mesiacov, zatiaľ čo 1-mesačný injekčný paliperidón palmitát sa podáva jedenkrát za mesiac. TREVICTA, keď sa podáva v dávkach, ktoré sú 3,5-násobne vyššie ako príslušná dávka 1-mesačného injekčného paliperidónu palmitátu (pozri časť 4.2), vedie k podobným expozíciám paliperidónu ako sú expozície dosiahnuté s príslušnými mesačnými dávkami 1-mesačnej injekcie paliperidónu palmitátu a zodpovedá dávkam paliperidónu v tabletách s predĺženým uvoľňovaním podávaných jedenkrát denne. Rozpätie expozícií u TREVICTY spadá do rozpätia expozícií u schválených dávkových síl paliperidónu v tabletách s predĺženým uvoľňovaním.

Porucha funkcie pečene

Paliperidón nie je rozsiahlejšie metabolizovaný v pečeni. Napriek tomu, že sa TREVICTA neskúmala u pacientov s poruchou funkcie pečene, nevyžaduje sa žiadna úprava dávkovania u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. V štúdii s perorálnym paliperidónom u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) boli plazmatické koncentrácie voľného paliperidónu podobné ako u zdravých jedincov. K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

TREVICTA sa systematicky neskúmala u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Vylučovanie jednej dávky 3 mg tablety perorálneho paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním sa sledovalo u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek. Eliminácia paliperidónu sa znížila so znižujúcim sa predpokladaným klírensom kreatinínu. Celkový klírens paliperidónu u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CrCl = 50 až < 80 ml/min.) bol priemerne nižší o 32 %, u pacientov 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 = 10 až < 30 ml/min.) bol nižší o 71 %, čo zodpovedá priemernému 1,5-; 2,6- a 4,8-násobnému nárastu expozície (AUC_{inf}) v danom poradí v porovnaní so zdravými jedincami.

Starší ľudia

Analýza populačnej farmakokinetiky neodhalila žiaden dôkaz rozdielov vo farmakokinetike spojených s vekom.

Index telesnej hmotnosti (BMI)/telesná hmotnosť

U pacientov s nadváhou alebo obezitou sa pozorovala nižšia C_{max}. Pri zjavnom rovnovážnom stave TREVICTY boli minimálne koncentrácie u normálnych pacientov, pacientov s nadváhou a obéznych pacientov podobné.

Rasa

Analýza populačnej farmakokinetiky neodhalila žiaden dôkaz rozdielov vo farmakokinetike spojených s rasou.

Pohlavie

Analýza populačnej farmakokinetiky neodhalila žiaden dôkaz rozdielov vo farmakokinetike spojených s pohlavím.

Fajčenie

V štúdiách *in vitro* zameraných na enzýmy ľudskej pečene sa zistilo, že paliperidón nie je substrátom izoenzýmu CYP1A2. Z tohto dôvodu by fajčenie nemalo ovplyvňovať farmakokinetiku paliperidónu. Vplyv fajčenia na farmakokinetiku paliperidónu sa pri TREVICTE nehodnotil. V analýze populačnej farmakokinetiky na základe údajov s perorálnymi tabletami paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním sa preukázala mierne znížená expozícia paliperidónu u fajčiarov v porovnaní s nefajčiarmi. Je nepravdepodobné, že tento rozdiel je klinicky relevantný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách skúmajúcich toxicitu po opakovanom intramuskulárnom podaní paliperidónu palmitátu (1-mesačná formulácia) a perorálnom podaní paliperidónu potkanom a psom sa pozorovali najmä farmakologické účinky, ako je sedácia a prolaktínové účinky na prsné žľazy a pohlavné orgány. U zvierat liečených paliperidónom palmitátom bolo možné pozorovať zápalovú reakciu v mieste intramuskulárneho podania. Príležitostne sa vytvoril absces.

V štúdiách s perorálnym risperidónom, ktorý sa z väčšej časti u potkanov a ľudí mení na paliperidón, skúmajúcich reprodukčnú toxicitu u potkanov, sa pozorovali nežiaduce účinky na pôrodnú hmotnosť a prežívanie mláďat. Nepozorovala sa žiadna embryonálna toxicita ani malformácie po intramuskulárnom podaní paliperidónu palmitátu gravidným samiciam potkanov do maximálnej dávky (160 mg/kg/deň), čo zodpovedá 2,2-násobku expozičnej hladiny u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke 525 mg. Iné antagonisty dopamínu podané gravidným samiciam zvierat spôsobili negatívne účinky na učenie a motorický vývin mláďat.

Paliperidón palmitát ani paliperidón neboli genotoxické. 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 (u oboch druhov laboratórnych zvierat). Možnosť karcinogénnych účinkov intramuskulárne podaného paliperidónu palmitátu sa vyhodnocovala u potkanov. U samíc potkanov sa vyskytol štatisticky významný nárast adenokarcinómov prsnej žľazy pri dávkach 10, 30 a 60 mg/kg/mesiac. U samcov potkanov sa vyskytol štatisticky významný nárast adenómov a karcinómov prsnej žľazy pri dávkach 30 a 60 mg/kg/mesiac, čo je 0,6- a 1,2- násobok expozičnej hodnoty pri maximálne dávke 525 mg odporúčanej u ľudí. Tieto nádory môžu súvisieť s dlhotrvajúcim antagonizmom dopamínových D2-receptorov a hypeprolaktinémiou. Význam týchto poznatkov o nádoroch u hlodavcov z hľadiska rizika pre ľudí nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

polysorbát 20
polyetylénglykol 4000
monohydrát kyseliny citrónovej
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

175 mg
0,88 ml suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke (cyklický olefinový kopolymér) s piestom, poistkou proti spätnému chodu a krytkou špičky (brombutylová guma), s tenkostennou 22G 1½ palcovou (0,72 mm x 38,1 mm) bezpečnostnou ihlou a tenkostennou 22G 1 palcovou (0,72 mm x 25,4 mm) bezpečnostnou ihlou.

263 mg
1,32 ml suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke (cyklický olefinový kopolymér) s piestom, poistkou proti spätnému chodu a krytkou špičky (brombutylová guma), s 22G 1½ palcovou bezpečnostnou ihlou (0,72 mm x 38,1 mm) a 23G 1 palcovou bezpečnostnou ihlou (0,64 mm x 25,4 mm).

350 mg
1,75 ml suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke (cyklický olefinový kopolymér) s piestom, poistkou proti spätnému chodu a krytkou špičky (brombutylová guma), s 22G 1½ palcovou bezpečnostnou ihlou (0,72 mm x 38,1 mm) a 23G 1 palcovou bezpečnostnou ihlou (0,64 mm x 25,4 mm).

525 mg
2,63 ml suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke (cyklický olefinový kopolymér) s piestom, poistkou proti spätnému chodu a krytkou špičky (brombutylová guma), s 22G 1½ palcovou bezpečnostnou ihlou (0,72 mm x 38,1 mm) a 23G 1 palcovou bezpečnostnou ihlou (0,64 mm x 25,4 mm).

Veľkosti balenia:
Balenie obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku a 2 ihly

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Úplný návod na použitie a zaobchádzanie s TREVICTOU je poskytnutý v písomnej informácii (Pozri *Informácia pre lekárov alebo zdravotníckych pracovníkov*).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/14/971/007
EU/1/14/971/008
EU/1/14/971/009
EU/1/14/971/010

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 05. december 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2023

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