

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mopetia 50 mg suspensie injectabilă cu eliberare-prelungită în seringă preumplută
Mopetia 75 mg suspensie injectabilă cu eliberare-prelungită în seringă preumplută
Mopetia 100 mg suspensie injectabilă cu eliberare-prelungită în seringă preumplută
Mopetia 150 mg suspensie injectabilă cu eliberare-prelungită în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

50 mg suspensie injectabilă cu eliberare-prelungită în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă echivalentă cu paliperidonă 50 mg.

75 mg suspensie injectabilă cu eliberare-prelungită în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă echivalentă cu paliperidonă 75 mg.

100 mg suspensie injectabilă cu eliberare-prelungită în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă echivalentă cu paliperidonă 100 mg.

150 mg suspensie injectabilă cu eliberare-prelungită în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă echivalentă cu paliperidonă 150 mg.

Excipient(i) cu efect cunoscut:

50 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în seringi preumplute

Fiecare seringă preumplută conține polisorbat 6 mg.

75 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în seringi preumplute

Fiecare seringă preumplută conține polisorbat 9 mg.

100 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în seringi preumplute

Fiecare seringă preumplută conține polisorbat 12 mg.

150 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în seringi preumplute

Fiecare seringă preumplută conține polisorbat 18 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă cu eliberare-prelungită în seringă preumplută.

Suspensia este de culoare albă până la aproape albă. Suspensia are pH neutru (aproximativ 7,0).

Suspensie injectabilă

Administrare intramusculară (IM)

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mopetia este indicat în tratamentul de întreținere al schizofreniei la pacienții adulți stabiliți cu paliperidonă sau risperidonă.

La pacienții adulți selectați cu schizofrenie și care au răspuns anterior la administrarea orală de paliperidonă sau risperidonă, Mopetia poate fi administrată fără stabilizare anterioară cu tratament pe cale orală dacă simptomele psihotice sunt ușoare până la moderate și este necesar un tratament injectabil pe termen lung.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul de inițiere recomandat cu Mopetia este o doză de 150 mg în ziua 1 de tratament și o doză de 100 mg o săptămână mai târziu (ziua 8), ambele doze administrate în mușchiul deltoid pentru a atinge rapid concentrații terapeutice (vezi pct. 5.2). A treia doză trebuie administrată la o lună după a doua doză de inițiere. Doza lunară de întreținere recomandată este de 75 mg; anumiți pacienți pot beneficia de doze mai mici sau mai mari din intervalul recomandat cuprins între 25 și 150 mg, în funcție de tolerabilitatea și/sau eficacitatea individuală a pacientului. Pacienții supraponderali sau obezi pot necesita doze la limita superioară a intervalului (vezi pct. 5.2). După a doua doză de inițiere, dozele lunare de întreținere pot fi administrate fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal.

Ajustarea dozei de întreținere poate fi efectuată lunar. Atunci când se fac ajustări ale dozei trebuie luate în considerare caracteristicile Mopetia cu eliberare prelungită (vezi pct. 5.2), deoarece efectul complet al dozelor de întreținere poate fi discret timp de câteva luni.

Trecerea de la paliperidonă orală cu eliberare-prelungită sau risperidonă orală la Mopetia

Tratamentul cu Mopetia trebuie inițiat conform indicațiilor, a se vedea pct. 4.2 la început. În timpul tratamentului de întreținere cu Mopetia administrat lunar, pacienții stabiliți anterior cu doze diferite de paliperidonă comprimate cu eliberare-prelungită pot obține o expunere similară cu cea din faza de echilibru plasmatic (platou) pentru paliperidonă administrată injectabil. Dozele de întreținere cu Mopetia necesare pentru a obține o expunere similară cu cea din faza de echilibru plasmatic (platou) sunt prezentate după cum urmează:

Doze de paliperidonă comprimate cu eliberare-prelungită și Mopetia necesare pentru obținerea unei expuneri similare cu cea din faza de echilibru plasmatic cu paliperidonă ca tratament de întreținere	
Doza anterioară de paliperidonă comprimate cu Eliberare-prelungită	Mopetia injectabil
3 mg zilnic	25-50 mg lunar
6 mg zilnic	75 mg lunar
9 mg zilnic	100 mg lunar
12 mg zilnic	150 mg lunar

Tratamentul anterior cu paliperidonă și risperidonă oral poate fi întrerupt în momentul inițierii tratamentului cu Mopetia. Unii pacienți pot beneficia de oprirea treptată a tratamentului. Unii pacienți schimbați de pe doze mai mari de paliperidonă oral (de exemplu, 9-12 mg pe zi) la Mopetia injectabil intramuscular gluteal pot avea expunere plasmatică mai redusă în primele 6 luni după schimbare. De aceea, ca alternativă în primele 6 luni luați în considerare administrarea injectabilă în mușchiul deltoid.

Schimbarea de la risperidonă injectabilă cu acțiune prelungită la Mopetia

La trecerea pacienților de pe tratamentul cu risperidonă injectabilă cu acțiune prelungită se inițiază tratamentul cu Mopetia în locul următoarei injecții programate. După aceasta, administrarea Mopetia trebuie continuată la intervale lunare. Nu este necesar regimul dozelor de inițiere la interval de o săptămână incluzând administrarea injectabilă intramusculară (ziua 1 și respectiv, ziua 8), descris mai sus, la pct. 4.2. Pacienții stabilizați anterior cu diferite doze de risperidonă injectabilă cu acțiune prelungită pot obține o expunere similară cu cea din faza de echilibru plasmatic (platou) pentru paliperidonă în timpul tratamentului de întreținere cu doze lunare de Mopetia, după cum urmează:

Dozele de risperidonă injectabilă cu acțiune prelungită și Mopetia necesare pentru obținerea unei expuneri similare cu cea din faza de echilibru plasmatic cu paliperidonă ca tratament de întreținere	
Doza anterioară de risperidonă injectabilă cu acțiune prelungită	Mopetia injectabil
25 mg la interval de 2 săptămâni	50 mg lunar
37.5 mg la interval de 2 săptămâni	75 mg lunar
50 mg la interval de 2 săptămâni	100 mg lunar

Întreruperea medicamentelor antipsihotice trebuie făcută în concordanță cu informațiile de prescriere corespunzătoare. Dacă tratamentul cu Mopetia este întrerupt, trebuie avute în vedere caracteristicile sale de eliberare-prelungită. Nevoia de a continua administrarea medicamentului pentru simptome extrapiramidale prezente (SEP) trebuie reevaluată periodic.

Dozele omise

Evitarea omiterii dozelor

Se recomandă ca a doua doză de inițiere cu Mopetia să fie administrată la o săptămână după prima doză. Pentru a evita omiterea unei doze, pacienții pot lua a doua doză cu 4 zile înainte sau după intervalul de o săptămână (ziua 8). În mod similar, după regimul de inițiere, se recomandă ca a treia injecție și următoarele injecții să fie administrate în fiecare lună. Pentru a evita omiterea unei doze lunare, pacienților li se poate administra injecția cu până la 7 zile înainte sau după termenul de o lună.

Dacă data planificată pentru a doua injecție cu Mopetia (ziua 8 ± 4 zile) este omisă, reinițierea recomandată depinde de perioada de timp care a trecut de la prima injecție administrată pacientului.

A doua doză de inițiere omisă (< 4 săptămâni de la prima injecție)

Dacă de la prima injecție au trecut mai puțin de 4 săptămâni, pacientului trebuie să i se administreze a doua injecție de 100 mg cât mai rapid posibil, în mușchiul deltoid. O a treia injecție de Mopetia de 75 mg, fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal, se va administra la 5 săptămâni de la prima injecție (independent de momentul celei de-a doua injecții). În continuare trebuie urmat ciclul lunar normal de injecții, fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal, cu doze de 25 mg până la 150 mg, în funcție de tolerabilitatea și/sau eficacitatea individuală a pacientului.

A doua doză de inițiere omisă (4-7 săptămâni de la prima injecție)

Dacă de la prima injecție cu Mopetia au trecut între 4 și 7 săptămâni, reluăți dozarea cu două injecții de 100 mg după cum urmează:

1. o injecție în mușchiul deltoid cât mai rapid posibil
2. o altă injecție în mușchiul deltoid după o săptămână
3. reluarea ciclului lunar normal de injectare, fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal, cu doze de 25 mg până la 150 mg, în funcție de tolerabilitatea și/sau eficacitatea individuală a pacientului.

A doua doză de inițiere omisă (> 7 săptămâni de la prima injecție)

Dacă de la prima injecție cu Mopetia au trecut mai mult de 7 săptămâni, se inițiază dozarea conform indicațiilor pentru prima inițiere recomandată cu Mopetia, de mai sus.

Doza lunară de întreținere omisă (de la 1 lună până la 6 săptămâni)

După inițiere, ciclul recomandat de administrare a injecțiilor cu Mopetia este lunar. Dacă de la ultima injecție au trecut mai puțin de 6 săptămâni, doza stabilită anterior trebuie administrată cât mai curând posibil, urmată de injecții la intervale lunare.

Doza lunară de întreținere omisă (> 6 săptămâni până la 6 luni)

Dacă de la ultima injecție cu Mopetia au trecut mai mult de 6 săptămâni, recomandarea este după cum urmează:

Pentru pacienții stabilizați cu doze între 25 și 100 mg:

1. o injecție în mușchiul deltoid cât mai curând posibil cu aceeași doză cu care pacientul a fost stabilizat anterior
2. o altă injecție în mușchiul deltoid (aceeași doză) după o săptămână (ziua 8)
3. reluarea ciclului lunar normal de injecții fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal, cu doze de 25 mg până la 150 mg, în funcție de tolerabilitatea și/sau eficacitatea individuală a pacientului.

Pentru pacienții stabilizați cu doză de 150 mg:

1. o injecție în mușchiul deltoid cât mai curând posibil cu o doză de 100 mg
2. o altă injecție în mușchiul deltoid după o săptămână (ziua 8) cu o doză de 100 mg
3. reluarea ciclului lunar normal de injecții fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal, cu doze de 25 mg până la 150 mg, în funcție de tolerabilitatea și/sau eficacitatea individuală a pacientului.

Doza lunară de întreținere omisă (> 6 luni)

Dacă de la ultima injecție cu Mopetia au trecut mai mult de 6 luni, inițiați administrarea conform recomandărilor pentru tratamentul de inițiere cu Mopetia, de mai sus.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Eficacitatea și siguranța la vârstnicii cu vârsta > 65 ani nu au fost stabilite.

În general, doza de Mopetia recomandată la pacienții vârstnici cu funcție renală normală este aceeași ca la pacienții adulți mai tineri cu funcție renală normală. Cu toate acestea, din cauza faptului că pacienții vârstnici pot avea o funcție renală diminuată, poate fi necesară ajustarea dozelor (vezi *Insuficiență renală* de mai jos, pentru recomandările privind dozele la pacienții cu disfuncție renală).

Insuficiență renală

Mopetia nu a fost studiat sistematic la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei ≥ 50 până la < 80 ml/min), tratamentul de inițiere recomandat cu Mopetia este cu o doză de 100 mg în ziua 1 de tratament și 75 mg o săptămână mai târziu, ambele administrate în mușchiul deltoid. Doza lunară de întreținere recomandată este de 50 mg, cu un interval cuprins între 25 și 100 mg, în funcție de tolerabilitatea pacientului și/sau eficacitatea tratamentului.

Mopetia nu este recomandat în cazul pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 50 ml/min) (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Pe baza experienței cu paliperidona orală la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu este necesară ajustarea dozei. Deoarece nu a fost studiată administrarea paliperidonei la pacienții cu insuficiență hepatică severă, în cazul acestor pacienți se recomandă precauție (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Mopetia la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Mopetia este numai pentru administrare intramusculară. Nu trebuie administrat în niciun alt mod. Se va injecta lent, profund în mușchiul deltoid sau gluteal. Fiecare injecție trebuie administrată de către un cadru medical calificat. Administrarea trebuie să se efectueze într-o singură injecție. Doza nu trebuie administrată în injecții divizate.

Dozele de inițiere din zilele 1 și 8 trebuie administrate ambele în mușchiul deltoid, în scopul obținerii rapide a concentrațiilor terapeutice (vezi pct. 5.2). După a doua doză de inițiere, dozele lunare de întreținere pot fi administrate fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal. O trecere de la mușchiul gluteal la cel deltoid (și invers) trebuie luată în considerare în cazul durerilor la locul de injectare, dacă disconfortul la locul de injectare nu este bine tolerat (vezi pct. 4.8). Se recomandă, de asemenea, alternanța între părțile stângă și dreaptă (vezi mai jos).

Pentru instrucțiunile de utilizare și manipulare a medicamentului Mopetia, a se vedea prospectul (informații destinate profesioniștilor din domeniul sănătății).

Administrarea în mușchiul deltoid

Dimensiunea recomandată a acului pentru administrarea inițială și de întreținere a Mopetia la nivelul mușchiului deltoid este determinată de greutatea pacientului. Pentru cei cu greutate ≥ 90 kg, se recomandă acul de seringă de 1½ inci, calibru 22 (38,1 mm x 0,72 mm). Pentru cei cu greutate <90 kg, se recomandă acul de seringă de 1 inci, calibru 23 (25,4 mm x 0,64 mm). Injecțiile în mușchiul deltoid trebuie alternate între cei doi mușchi deltoizi.

Administrarea în mușchiul gluteal

Dimensiunea recomandată a acului de seringă pentru administrarea de întreținere a Mopetia la nivelul mușchiului gluteal este de 1½ inci, calibru 22 (38,1 mm x 0,72 mm). Administrarea trebuie efectuată în cadranul supero-extern al regiunii gluteale. Injecțiile în mușchiul gluteal trebuie alternate între cei doi mușchi gluteali.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la risperidonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea la pacienții aflați într-o stare de agitație acută sau stare psihotică severă

Mopetia nu trebuie utilizat pentru gestionarea stărilor de agitație acută sau a stărilor psihotice severe în care trebuie asigurat controlul imediat al simptomelor.

Intervalul QT

Se recomandă precauție atunci când paliperidona este prescrisă pacienților cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute sau antecedente familiale de QT prelungit și în cazul utilizării concomitente cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT.

Sindrom neuroleptic malign

Sindromul neuroleptic malign (SNM), caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate a sistemului nervos vegetativ, conștientă alterată și concentrații serice mari ale creatinfosfokinazei, a fost raportat în asociere cu administrarea de paliperidonă. Semnele clinice suplimentare pot include mioglobinuria (rabdomioliza) și insuficiența renală acută. Dacă un pacient dezvoltă semne sau simptome care indică SNM, administrarea paliperidonei trebuie întreruptă.

Dischinezie tardivă/simptome extrapiramidale

Medicamentele cu proprietăți antagoniste față de receptorii dopaminergici au fost asociate cu inducerea dischineziei tardive caracterizată prin mișcări ritmice, involuntare, predominant la nivelul

limbii și/sau fetei. Dacă apar semne și simptome de dischinezie tardivă, trebuie avută în vedere întreruperea administrării tuturor antipsihoticelor, incluzând paliperidona.

Precauția este necesară la pacienții la care se administrează concomitent atât psihostimulante (de ex. metilfenidat), cât și paliperidonă, deoarece pot apărea simptome extrapiramidale atunci când se ajustează unul sau ambele medicamente. Se recomandă retragerea treptată a tratamentului stimulant (vezi pct. 4.5).

Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză

În cazul administrării Mopetia, s-au raportat cazuri de leucopenie, neutropenie și agranulocitoză. În perioada de supraveghere de după punerea pe piață, agranulocitoza s-a raportat foarte rar (< 1/10000 pacienți). Pacienții cu antecedente de scădere semnificativă clinic a numărului de leucocite sau cu leucopenie/neutropenie indusă de medicamente trebuie monitorizați pe perioada primelor luni de terapie și trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Mopetia la primul semn de scădere semnificativă clinic a numărului de leucocite, în absența altor factori cauzatori. Pacienții cu neutropenie semnificativă clinic trebuie monitorizați cu atenție pentru prezența febrei sau a altor semne și simptome de infecție și trebuie tratați cu promptitudine dacă apar astfel de semne sau simptome. La pacienții cu neutropenie severă (numărul absolut de neutrofile < $1 \times 10^9/l$) trebuie să se întrerupă tratamentul cu Mopetia și trebuie urmărit numărul de leucocite până la recuperare.

Reacții de hipersensibilitate

În timpul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate rareori cazuri de reacții anafilactice la pacienții care au tolerat anterior risperidonă sau paliperidonă administrată oral (vezi pct 4.1 și 4.8).

Dacă apar reacții de hipersensibilitate, întrerupeți utilizarea Mopetia; inițiați măsuri generale de susținere, corespunzătoare clinic și monitorizați pacientul, până când semnele și simptomele se rezolvă (vezi pct 4.3 și 4.8).

Hiperglicemie și diabetul zaharat

În timpul tratamentului cu paliperidonă s-au raportat hiperglicemie, diabet zaharat și exacerbare a diabetului zaharat preexistent, inclusiv comă diabetică și cetoacidoză. Se recomandă monitorizarea corespunzătoare, în concordanță cu ghidurile de utilizare a medicamentelor antipsihotice. Pacienții tratați cu Mopetia trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de hiperglicemie (cum sunt polidipsie, poliurie, polifagie și slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat trebuie monitorizați regulat pentru a identifica afectarea controlului glicemic.

Creștere ponderală

A fost raportată o creștere ponderală semnificativă în timpul tratamentului cu Mopetia. Greutatea corporală trebuie măsurată în mod regulat.

Utilizare la pacienți cu tumori dependente de prolactină

Studiile pe culturi tisulare sugerează că prolactina poate stimula creșterea celulară în cazul tumorilor mamare la om. Deși până în prezent studiile clinice și epidemiologice nu au demonstrat o asociere clară cu administrarea de medicamente antipsihotice, la pacienții cu istoric medical relevant se recomandă precauție. Paliperidona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu o tumoră pre-existentă posibil dependentă de prolactină.

Hipotensiune arterială ortostatică

Paliperidona poate induce hipotensiune arterială ortostatică la anumiți pacienți, din cauza activității de blocare a receptorilor alfa. Pe baza datelor colectate din trei studii controlate cu placebo, cu durată de 6 săptămâni, cu doze fixe cu paliperidonă comprimate orale cu eliberare-prelungită (3, 6, 9 și 12 mg),

hipotensiunea ortostatică a fost raportată la 2,5 % din subiecții tratați cu paliperidonă cu administrare orală, comparativ cu 0,8 % din subiecții la care s-a administrat placebo. Mopetia trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute (de exemplu insuficiență cardiacă, infarct miocardic sau ischemie, tulburări de conducere), afecțiuni cerebrovasculare sau stări care predispun pacientul la hipotensiune (de exemplu deshidratare sau hipovolemie).

Convulsii

Mopetia trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu istoric de convulsii sau alte afecțiuni care pot scădea pragul convulsivant.

Insuficiență renală

Concentrațiile plasmaticice ale paliperidonei sunt crescute la pacienții cu insuficiență renală și, prin urmare, ajustarea dozei este recomandată la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Mopetia nu este recomandat în cazul pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance al creatininei < 50 ml/min) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu există date disponibile pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child-Pugh clasa C). La acești pacienți se recomandă precauție dacă se utilizează paliperidona.

Pacienții vârstnici cu demență

Mopetia nu a fost studiat la pacienții vârstnici cu demență. Mopetia trebuie utilizat cu precauție la pacienții vârstnici cu demență cu factori de risc pentru accident vascular cerebral.

Experiența cu risperidonă prezentată mai jos este luată în considerare de asemenea și pentru paliperidonă.

Mortalitatea generală

Într-o meta-analiză care a evaluat 17 studii clinice controlate, pacienții vârstnici cu demență tratați cu alte medicamente antipsihotice atipice, incluzând risperidonă, aripiprazol, olanzapină și quetiapină, au prezentat un risc crescut de mortalitate în comparație cu cei la care s-a administrat placebo. Printre cei tratați cu risperidonă, mortalitatea a fost 4 % comparativ cu 3,1 % pentru placebo.

Reacții adverse cerebrovasculare

În studiile clinice randomizate, controlate cu placebo s-a observat un risc de aproximativ trei ori mai mare de apariție a reacțiilor adverse cerebrovasculare la populația cu demență în cazul administrării anumitor medicamente antipsihotice atipice, incluzând risperidonă, aripiprazol și olanzapină. Mecanismul pentru acest risc crescut nu este cunoscut.

Boala Parkinson și demența cu corpi Lewy

Medicii trebuie să evalueze raportul risc-beneficiu atunci când prescriu Mopetia pacienților cu boală Parkinson sau demență cu corpi Lewy (DLB), deoarece ambele grupe de pacienți pot prezenta risc crescut de sindrom neuroleptic malign, precum și o sensibilitate crescută la medicamente antipsihotice. Manifestarea acestei sensibilități crescute poate include confuzie, obnubilare, instabilitate posturală cu căderi frecvente, în plus pe lângă simptomele extrapiramidale.

Priapism

S-a raportat că medicamentele antipsihotice (incluzând risperidona) cu efecte blocante alfa-adrenergice induc priapismul. În timpul monitorizării după punerea pe piață priapismul a fost raportat și în cazul paliperidonei cu administrare orală, care este metabolitul activ al risperidonei. Pacienții trebuie informați să solicite asistență medicală de urgență în cazul în care priapismul nu s-a rezolvat într-un interval de 4 de ore.

Reglarea temperaturii corporale

Medicamentelor antipsihotice li s-a atribuit perturbarea capacității organismului de a scădea temperatura corporală la nivel central. În cazul prescrierii Mopetia se recomandă o îngrijire adecvată a pacienților care vor fi supuși situațiilor care pot contribui la o creștere a temperaturii corporale la nivel central, de exemplu activitatea fizică intensă, expunerea la căldură extremă, administrarea concomitentă de medicamente cu activitate anticolinergică sau deshidratarea.

Tromboembolism venos

Au fost raportate cazuri de tromboembolism venos (TEV) asociate utilizării medicamentelor antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu medicamente antipsihotice prezintă de obicei factori de risc dobândiți pentru TEV, trebuie identificați toți factorii de risc posibili pentru TEV înainte și în timpul tratamentului cu Mopetia și trebuie luate măsuri de prevenție.

Efect antiemetic

S-a observat un efect antiemetic în studiile preclinice cu paliperidonă., Dacă acest efect apare la om poate masca semnele și simptomele de supradozaj ale anumitor medicamente sau afecțiuni cum ar fi obstrucția intestinală, sindromul Reye și tumorile cerebrale.

Administrare

Se recomandă atenție pentru a evita injectarea accidentală de Mopetia într-un vas de sânge.

Sindrom de iris flasc intraoperator

Sindromul de iris flasc intraoperator (SIFI) a fost observat în timpul intervențiilor chirurgicale pentru cataractă la unii pacienți aflați în tratament cu medicamente cu efecte blocante alfa 1a-adrenergice, precum Mopetia (vezi pct. 4.8).

SIFI poate crește riscul complicațiilor oculare în timpul intervenției chirurgicale și post-operator. Chirurgul oftalmolog trebuie anunțat înaintea intervenției chirurgicale despre utilizarea în prezent sau în trecut a medicamentelor cu efecte blocante alfa 1a-adrenergice. Nu a fost stabilit potențialul beneficiu al opririi tratamentului cu blocante alfa 1-adrenergice înainte de intervenția chirurgicală pentru cataractă și acesta trebuie evaluat, comparativ cu riscul opririi terapiei antipsihotice.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține 12 mg de polisorbitat în fiecare ml, ceea ce este echivalent cu 12 mg/ml. Polisorbitații pot cauza reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice alergii cunoscute.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Se recomandă precauție atunci când se prescrie Mopetia împreună cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT, de exemplu antiaritmice clasa IA (de exemplu quinidină, disopiramidă) și antiaritmice clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol), unele antihistaminice, alte antipsihotice și unele antimalarice (meflochina). Această listă are caracter orientativ și nu este completă.

Posibilitatea ca Mopetia să influențeze alte medicamente

Nu este de așteptat ca paliperidona să cauzeze interacțiuni farmacocinetice importante clinic cu medicamente metabolizate de izoenzime ale citocromului P-450.

Ca urmare a efectelor paliperidonei în principal asupra sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.8),

Mopetia trebuie utilizat cu precauție în combinație cu alte medicamente care acționează la nivel central, de exemplu anxiolitice, majoritatea antipsihoticelor, hipnotice, opioide, etc. sau alcool etilic.

Paliperidona poate antagoniza efectul levodopei și al altor agoniști ai dopaminei. Dacă această combinație este considerată necesară, în special în boală Parkinson în stadiu terminal, trebuie prescrisă cea mai mică doză eficace pentru fiecare tratament.

Din cauza potențialului său de a induce hipotensiune arterială ortostatică (vezi pct. 4.4), poate fi observat un efect aditiv când Mopetia este administrat împreună cu alte medicamente care au acest potențial, de exemplu alte medicamente antipsihotice, antidepresive triciclice.

Se recomandă precauție dacă paliperidona este combinată în tratament cu alte medicamente cunoscute pentru scăderea pragului convulsiv (de exemplu, fenotiazine sau butirofenone, antidepresive triciclice sau ISRS, tramadol, meflochină etc.)

Administrarea pe cale orală de paliperidonă comprimate cu eliberare prelungită la starea de echilibru (12 mg o dată pe zi) concomitent cu divalproex de sodiu comprimate cu eliberare prelungită (500 mg până la 2000 mg o dată pe zi) nu a modificat farmacocinetica la starea de echilibru pentru valproat.

Nu s-a efectuat niciun studiu de interacțiune între paliperidonă și litiu, însă este puțin probabil să apară o interacțiune farmacocinetică.

Potențialul altor medicamente de a influența Mopetia

Studiile *in vitro* indică faptul că CYP2D6 și CYP3A4 pot fi minim implicate în metabolizarea paliperidonei, dar nu există dovezi nici *in vitro*, nici *in vivo* că aceste izoenzime au un rol semnificativ în metabolizarea paliperidonei. Nu a fost demonstrat niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii paliperidonei în cazul administrării orale concomitente a paliperidonei cu paroxetina, un inhibitor puternic al CYP2D6.

Administrarea orală concomitentă a paliperidonei cu eliberare-prelungită o dată pe zi cu carbamazepina de 200 mg de două ori pe zi a determinat o scădere cu aproximativ 37 % a C_{max} medii și a ASC la starea de echilibru pentru paliperidonă. Această scădere este determinată, în cea mai mare parte, de o creștere cu 35 % a clearance-ului renal al paliperidonei, cel mai probabil ca urmare a inducerii gp-P renale de către carbamazepină. O scădere minoră a cantității de substanță activă excretată în urină sub formă nemodificată sugerează că a existat un efect minor asupra metabolizării la nivelul CYP sau a biodisponibilității paliperidonei în timpul administrării concomitente cu carbamazepină. La doze mai mari de carbamazepină pot apărea scăderi mai mari ale concentrațiilor plasmatiche de paliperidonă.

La inițierea tratamentului cu carbamazepină, doza de Mopetia trebuie reevaluată și crescută la nevoie

În mod contrar, la întreruperea tratamentului cu carbamazepină, doza de Mopetia trebuie reevaluată și scăzută dacă este necesar.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de paliperidonă comprimate cu eliberare prelungită de 12 mg cu divalproex de sodiu comprimate cu eliberare prelungită (două comprimate de 500 mg o dată pe zi) a crescut C_{max} și ASC de paliperidonă cu aproximativ 50 %, posibil ca rezultat al absorbției orale crescute. Întrucât nu s-a observat niciun efect asupra clearance-ului sistemic, nu este de așteptat o interacțiune semnificativă clinic între divalproex de sodiu comprimate cu eliberare prelungită și Mopetia injectată intramuscular. Această interacțiune nu a fost studiată pentru paliperidonă.

Utilizarea concomitentă de Mopetia cu risperidonă sau paliperidonă orală

Deoarece paliperidona este metabolitul principal activ al risperidonei, este necesară prudență atunci când Mopetia este administrat concomitent cu risperidonă sau paliperidonă orală pe termen lung. Datele de siguranță privind utilizarea concomitentă de paliperidonă cu alte medicamente antipsihotice

sunt limitate.

Utilizarea concomitentă de Mopetia cu medicamente psihostimulante

Utilizarea concomitentă de medicamente psihostimulante (de exemplu metilfenidat) cu paliperidonă poate cauza simptome extrapiramidale la schimbarea oricărui tratament sau a ambelor tratamente (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea paliperidonei în timpul sarcinii. Palmitatul de paliperidonă injectat intramuscular și paliperidona administrată oral nu au fost teratogene în studiile efectuate la animale dar s-au observat alte tipuri de efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nou-născuții expuși la paliperidonă pe durata trimestrului trei de sarcină au risc de reacții adverse care includ simptome extrapiramidale și/sau de sevraj care pot varia ca severitate și durată după naștere. Au fost raportate agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, insuficiență respiratorie sau tulburări de alimentație. În consecință, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție. Mopetia nu trebuie administrat în timpul sarcinii numai dacă este strict necesar.

Alăptarea

Paliperidona este excretată în laptele matern în așa măsură încât efectele asupra sugarului alăptat sunt posibile dacă femeile care alăptează primesc doze terapeutice. Mopetia nu trebuie administrat la femeile care alăptează.

Fertilitatea

Nu s-au observat efecte semnificative în studiile non-clinice.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Paliperidona poate avea influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje din cauza efectelor posibile la nivelul sistemului nervos și a efectelor vizuale, precum sedare, somnolență, sincopă, vedere încețoșată (vezi pct. 4.8). Prin urmare, pacienții care nu își cunosc sensibilitatea individuală la Mopetia trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în studiile clinice au fost insomnia, cefaleea, anxietatea, infecțiile la nivelul tractului respirator superior, reacțiile la nivelul locului de administrare, parkinsonismul, creșterea ponderală, acatizia, agitația, sedarea/somnolența, greața, constipația, amețeala, durerea musculo-scheletică, tahicardia, tremorul, durerea abdominală, vărsăturile, diareea, oboseala intensă și distonia. Dintre acestea, acatizia și sedarea/somnolența par a fi dependente de doză.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În continuare sunt prezentate toate reacțiile adverse care au fost raportate în studiile clinice efectuate cu palmitat de paliperidonă. Se aplică următorii termeni și următoarele frecvențe: *foarte frecvente* ($\geq 1/10$); *frecvente* ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); *mai puțin frecvente* ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); *rare* ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); *foarte rare* ($< 1/10000$); și *cu frecvență necunoscută* (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse				
	Frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută ^a
Infecții și infestări		infecție la nivelul tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar, gripă	pneumonie, bronșită, infecție la nivelul tractului respirator, sinuzită cistită, infecție la nivelul urechii, amigdalită, onicomicoză, celulită, abcese subcutanate	infecție la nivelul ochilor, acarodermatită	
Tulburări hematologice și limfatice			scădere a numărului de celule albe, anemie	neutropenie, trombocitopenie, creștere a numărului de eozinofile	agranulocitoză
Tulburări ale sistemului imunitar			hipersensibilitate		reacție anafilactică
Tulburări endocrine		hiperprolactinemie ^b		secreție inadecvată de hormon antidiuretic, glicozurie prezentă	
Tulburări metabolice și de nutriție		hiperglicemie, creștere ponderală, scădere ponderală, apetit alimentar scăzut	diabet zaharat ^d , hiperinsulinemie, apetit alimentar crescut, anorexie, concentrație plasmatică crescută a colesterolului, concentrație	cetoacidoză diabetică, hipoglicemie, polidipsie	intoxicație cu apă
Tulburări psihice	insomnie ^e	agitație, depresie, anxietate	tulburări ale somnului, manie, scădere a libidoului, nervozitate, coșmaruri	catatonie, stare confuzională, somnambulism, aplatizare afectivă, anorgasmie	tulburare de alimentație asociată somnului
Tulburări ale sistemului nervos		parkinsonism ^c , acatizie ^c , sedare/somnolență, distonie ^c , amețeli, dischinezie ^c , tremor, cefalee	dischinezie tardivă, sincopă, hiperactivitate psihomotorie, amețeli posturale, perturbări ale atenției, dizartrie, disgeuzie, hipoestezie, parestezie	sindrom neuroleptic malign, ischemie cerebrală, absență a răspunsului la stimuli, pierdere a conștiinței, scădere a nivelului de conștientă, convulsii ^d , tulburări de echilibru, coordonare anormală, titubații ale capului	comă diabetică

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse				
	Frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută ^a
Tulburări oculare			vedere încețoșată, conjunctivită, xeroftalmie	glaucom, tulburări de motilitate a globilor oculari, mișcări oculogire, fotofobie, creșterea secreției lacrimale, hiperemie oculară	sindrom de iris flasc (intraoperator)
Tulburări acustice și vestibulare			vertij, tinitus, durere auriculară		
Tulburări cardiace		tachicardie	bloc atrioventricular, tulburări de conducere, electrocardiogramă cu QT prelungit, sindrom de tahicardie posturală ortostatică, bradicardie, electrocardiogramă anormală, palpitații	fibrilație atrială, aritmie sinusală	
Tulburări vasculare		hipertensiune	hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică	embolie pulmonară, tromboză venoasă, hiperemie facială	ischemie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		tuse, congestie nazală	dispnee, durere faringolaringiană, epistaxis	sindrom de apnee în somn, congestie pulmonară, congestie a tractului respirator, raluri wheezing.	hiperventilație, pneumonie de aspirație, disfonie
Tulburări gastrointestinale		durere abdominală, vărsături, greață, constipație, diaree. dispepsie, durere dentară	disconfort abdominal, gastroenterită, disfagie, xerostomie, flatulență	pancreatită, obstrucție intestinală, limbă umflată, incontinență fecală, fecalom, cheilită	ileus
Tulburări hepatobiliare		transaminaze crescute	gama-glutamilttransferază, crescută enzime hepatice crescute		icter

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse				
	Frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută ^a
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			urticarie, prurit, erupție cutanată tranzitorie, alopecie, eczemă, xerodermie, eritem, acnee	erupție medicamentoasă, hiperkeratoză, dermatită seboreică,	sindromul Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică, angioedem, modificări de culoare a pielii,,
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv		durere musculoscheletice, durere lombară, artralgie	creștere a concentrației plasmatică a creatinin-fosfokinazei, spasme musculare, rigiditate articulară, slăbiciune musculară	rabdomioliză inflamație a articulațiilor	postură anormală
Tulburări renale și ale căilor urinare			incontinență urinară, polakiurie, disurie	retenție urinară	
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală					sindrom de abținere la nou-născut (vezi pct. 4.6)
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui		amenoree,	disfuncție erectilă, tulburări de ejaculare, tulburări menstruale ^e , ginecomastie, galactoree, disfuncție sexuală, mastodinie,	priapism, disconfort la nivelul sânelui, indurație la nivelul sânelui, mărire de volum a sânelui, secreție vaginală	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		febră, astenie, oboseală, reacții la nivelul locului de administrare	edem facial, edem ^e , creștere a temperaturii corporale, mers anormal, durere toracică, disconfort toracic, stare generală de rău, indurație	hipotermie, frisoane, sete, sindrom de întrerupere, abces la nivelul locului de administrare, celulită la nivelul locului de administrare, noduli la nivelul locului de administrare, hematom la nivelul locului de administrare	scădere a temperaturii corporale, necroză la nivelul locului de administrare, ulcer la nivelul locului de administrare
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			cădere		

^a Frecvența reacțiilor adverse este clasificată ca „necunoscută deoarece nu au fost observate în cadrul studiilor clinice cu palmitat de paliperidonă. Acestea provin fie din raportări spontane de după punerea pe piață și frecvența acestora nu poate fi stabilită sau provin din date obținute din studiile clinice cu risperidonă (orice formă farmaceutică) sau cu paliperidonă orală și/sau din raportări după punerea pe piață.

^b A se vedea „Hiperprolactinemia” mai jos.

^c A se vedea „Simptome extrapiramidale” mai jos.

^d În studiile controlate cu placebo, diabetul zaharat s-a raportat la 0,32% dintre subiecții tratați cu paliperidonă, comparativ cu o rată de 0,39% în grupul la care s-a administrat placebo. Incidența generală din toate studiile clinice a fost de 0,65%, la toți subiecții tratați cu paliperidonă

^e Insomnia include: insomnie inițială, insomnie de mijloc; **Convulsii includ:** convulsii grand mal; Edeemele includ:

edem generalizat, edem periferic, edem cu godeu. **Tulburările menstruale includ:** menstruație întârziată, menstruație neregulată, oligomenoree

Efecte adverse observate la formele farmaceutice care conțin risperidonă

Paliperidona este un metabolit activ al risperidonei, prin urmare, profilurile reacțiilor adverse ale acestor componente (atât formele farmaceutice cu administrarea orală cât și formele farmaceutice injectabile) sunt relevante unul pentru celălalt.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacție anafilactică

Rareori, au fost raportate cazuri de reacții anafilactice după injecția cu paliperidonă în timpul experienței de după punerea pe piață la pacienți care au tolerat anterior risperidonă sau paliperidonă administrată oral (vezi pct. 4.4).

Reacții la nivelul locului de injectare

Cea mai frecventă reacție adversă asociată cu locul administrării raportată a fost durerea. Majoritatea acestor reacții raportate au fost ușoare până la moderate. Subiecții în observație menționează că durerea la locul administrării evaluată pe scala analog vizuală a avut tendință la scădere în frecvență și intensitate în timp, în toate studiile de Fază 2 și Fază 3 cu paliperidonă. Injecțiile la nivelul mușchiului deltoid au fost percepute ușor mai dureroase decât injecțiile corespondente la nivelul mușchiului gluteal. Alte reacții la locul injecției au fost în majoritatea cazurilor ușoare ca intensitate și au inclus indurație (frecvent), prurit (mai puțin frecvent) și noduli (rar).

Simptome extrapiramidale (SEP)

SEP includ o analiză cumulată a următorilor termeni: parkinsonism (include hipersecreție salivară, rigiditate musculo-scheletică, parkinsonism, hipersalivație, rigiditate în roată dințată, bradikinezie, hipokinezie, facies de mască, încordare musculară, akinezie, rigiditate a cefei, rigiditate musculară, mers parkinsonian și reflex glabellar anormal, tremor parkinsonian în repaus), acatizie (include acatizie, agitație, hiperkinezie și sindromul picioarelor neliniștite), dischinezie (dischinezie, spasme musculare, coreoatetoză, atetoză și mioclonus), distonie (include distonie, hipertonie, torticolis, contracții musculare involuntare, contractură musculară, blefarospasm, mișcări oculogire, paralizie linguală, spasm facial, laringospasm, miotonie, opistotonus, spasm orofaringian, pleurotonus, spasm lingual și trismus) și tremor. Trebuie remarcat faptul că a fost inclus un număr mai mare de simptome care nu sunt neapărat de origine extrapiramidală.

Creștere ponderală

În studiul cu durata de 13 săptămâni cu o doză de inițiere de 150 mg, procentul subiecților cu creștere ponderală anormală de $\geq 7\%$ a prezentat o corelație cu doza, cu o incidență de 5% în grupul placebo comparativ cu ratele de 6%, 8% și 13% în grupurile de tratament cu paliperidonă de 25 mg, 100 mg și respectiv de 150 mg.

Într-un studiu clinic deschis cu durata de 33 de săptămâni pentru prevenirea recăderilor pe termen lung, pe perioada de tranziție/întreținere, 12% dintre pacienții tratați cu paliperidonă au îndeplinit acest criteriu (creștere în greutate $\geq 7\%$ față de obiectivul final al fazei dublu-orb); modificarea ponderală medie (deviație standard, DS) față de valoarea de referință a studiului deschis a fost de +0,7 (4,79) kg.

Hiperprolactinemie

În studiile clinice, la pacienții de ambele sexe care au primit paliperidonă s-au observat creșteri medii ale prolactinei serice. Reacțiile adverse care pot sugera creșterea nivelurilor de prolactină (de exemplu amenoreea, galactoreea, tulburări menstruale, ginecomastia) au fost raportate în general la $< 1\%$ din subiecți.

Efecte de clasă

La administrarea medicamentelor antipsihotice pot apărea prelungire a intervalului QT, aritmii ventriculare (fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară), moarte subită inexplicabilă, stop cardiac și

torsada vârfurilor.

Au fost raportate cazuri de tromboembolism venos, incluzând cazuri de embolie pulmonară și cazuri de tromboză venoasă profundă asociate cu administrarea medicamentelor antipsihotice (cu frecvență necunoscută).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

În general, semnele și simptomele așteptate sunt acelea care rezultă din accentuarea efectelor farmacologice cunoscute la paliperidonă, adică somnolența și sedarea, tahicardia și hipotensiunea arterială, prelungirea intervalului QT și simptomele extrapiramidale. La un pacient a fost raportat torsada vârfurilor și fibrilația ventriculară în cazul supradozajului cu paliperidonă orală. În caz de supradozaj acut, trebuie luată în considerare posibilitatea implicării mai multor medicamente.

Abordarea terapeutică

În evaluarea nevoilor de tratament și recuperare trebuie luate în considerare caracteristica de eliberare prelungită și timpul de înjumătățire prin eliminare pentru paliperidonă. Nu există niciun antidot specific pentru paliperidonă. Trebuie aplicate măsuri generale de susținere. Eliberați și mențineți căile respiratorii libere și asigurați ventilația și oxigenarea adecvată.

Monitorizarea cardiovasculară trebuie începută imediat și trebuie să includă monitorizare electrocardiografică continuă pentru aritmii posibile. Hipotensiunea arterială și colapsul circulator trebuie tratate cu măsuri adecvate, cum ar fi administrarea intravenoasă de soluții perfuzabile și/sau medicamente simpatomimetice. Pentru simptomele extrapiramidale severe trebuie administrate medicamente anticolinergice. Supravegherea atentă și monitorizarea trebuie continuate până la recuperarea pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Psiholeptice, alte antipsihotice, codul ATC: N05AX13
Mopetia conține un amestec racemic dextrogir (+)- și levogir (-) de paliperidonă.

Mecanism de acțiune

Paliperidona este un agent blocant selectiv al efectelor monoaminei, ale cărui proprietăți farmacologice sunt diferite de cele ale neurolepticelor clasice. Paliperidona se leagă puternic de receptorii serotoninergici 5-HT₂ și dopaminergici D₂. Paliperidona blochează de asemenea, receptorii adrenergici alfa 1 și, într-o măsură mai mică, receptorii histaminergici H₁ și adrenergici alfa 2. Activitatea farmacologică a enantiomerilor dextrogir (+)- și levogir (-) ai paliperidonei este similară calitativ și cantitativ.

Paliperidona nu se leagă de receptori colinergici. Deși paliperidona este un puternic antagonist D₂, se

consideră că ameliorează simptomele prezente de schizofrenie, și cauzează mai puțin catalepsie și scădere a funcțiilor motorii decât medicamentele neuroleptice clasice. Efectul dominant de inhibare a recaptării serotoninei la nivelul sistemului nervos central poate diminua tendința paliperidonei de a cauza efecte adverse extrapiramidale.

Eficacitate clinică

Tratamentul acut al schizofreniei

Eficacitatea paliperidonei în tratamentul acut al schizofreniei a fost stabilită în patru studii pe termen scurt pentru schizofrenie (unul de 9 săptămâni și trei de 13 săptămâni), controlate cu placebo, dublu-orb, randomizate, cu doză fixă, la pacienți adulți spitalizați, cu recădere în episod acut, care îndeplineau criteriile DSM-IV pentru schizofrenie. În aceste studii, dozele fixe de paliperidonă au fost administrate în zilele 1, 8 și 36 în cazul studiului de 9 săptămâni și suplimentar în ziua 64 în studiile de 13 săptămâni. Nu a fost necesară o suplimentare cu un antipsihotic oral în timpul tratamentului acut al schizofreniei cu paliperidonă. Obiectivul final primar de eficacitate a fost definit ca o scădere a scorurilor totale pe Scala Sindroamelor Pozitive și Negative (PANSS), așa cum sunt prezentate în tabelul de mai jos. PANSS este un inventar validat multi-element compus din cinci factori pentru evaluarea simptomelor pozitive, simptomelor negative, gândirii dezorganizate, ostilității necontrolate/agitației și anxietății/depresiei.

Funcționalitatea a fost evaluată cu ajutorul Scalei de Performanță Personală și Socială (PSP). PSP este o scală clinică nominală validată care măsoară funcționalitatea personală și socială în patru domenii: activitățile sociale utile (muncă și studiu), relațiile personale și sociale, îngrijirea personală și comportamentele disruptive și agresive.

Într-un studiu cu durata de 13 săptămâni (n=636) care compară trei doze fixe de paliperidonă (administrare inițială de 150 mg în mușchiul deltoid urmată de 3 doze în mușchiul gluteal sau deltoid a câte 25 mg/4 săptămâni, 100 mg/4 săptămâni sau de 150 mg/4 săptămâni) cu placebo, toate cele trei doze de paliperidonă au fost superioare placebo-ului în termeni de îmbunătățire a scorului total PANSS. În acest studiu, atât la dozele de 100 mg/4 săptămâni, cât și de 150 mg/4 săptămâni, dar nu și la cele de 25 mg/4 săptămâni, grupurile de tratament au demonstrat superioritatea statistică comparativ cu placebo pentru scorul PANSS. Aceste rezultate susțin eficacitatea pe toată durata tratamentului și a scorului PANSS, acestea fiind observate încă din ziua 4 cu o diferență semnificativă față de placebo în grupurile la care s-au administrat 25 mg și 150 mg de paliperidonă până la ziua 8.

Rezultatele celorlalte studii au demonstrat rezultate semnificative statistic în favoarea paliperidonei, cu excepția unui studiu la care s-a utilizat doza de 50 mg (vezi tabelul de mai jos).

Scor total pe scala sindroamelor pozitive și negative în schizofrenie (PANSS) - Modificări de la valorile inițiale la momentul final - LOCF (ultima observație raportată) pentru studiile R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 și R092670-PSY-3007: Set de analiză a eficacității primare					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Valoare medie la momentul inițial (DS)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Valoarea medie a modificării (DS)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Valoare P (vs. placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Valoare medie la momentul inițial (DS)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Valoarea medie a modificării (DS)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Valoare P (vs. placebo)	--		0,193	0,019	--

R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Valoare medie la momentul inițial (DS)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	--
Valoarea medie a modificării (DS)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	
Valoare P (vs. placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Valoare medie la momentul inițial (DS)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	--
Valoarea medie a modificării (DS)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	
Valoare P (vs. placebo)	--		0,001	< 0,0001	

* Pentru studiul R092670-PSY-3007 s-a administrat o doză de inițiere de 150 mg tuturor pacienților din grupurile de tratament cu paliperidonă în ziua 1, urmată apoi de doza alocată.

Notă: Modificarea negativă a scorului indică ameliorare.

Menținerea controlului simptomelor și întârzierea recăderilor din schizofrenie

Eficacitatea paliperidonei în menținerea controlului simptomatologiei și întârzierea recăderilor din schizofrenie a fost stabilită într-un studiu pe termen lung, dublu-orb, controlat cu placebo, cu doză flexibilă, în care au fost implicați 849 de subiecți adulți care îndeplineau criteriile DSM-IV pentru schizofrenie. Acest studiu a inclus o fază deschisă cu durata de 33 de săptămâni de tratament acut și de stabilizare, o fază randomizată, dublu-orb, controlată cu placebo pentru observarea recăderilor și o perioadă de extensie deschisă cu durata de 52 de săptămâni. În acest studiu, dozele utilizate de paliperidonă au fost de 25, 50, 75 și 100 mg administrate lunar; doza de 75 mg a fost permisă numai în perioada de extensie deschisă de 52 de săptămâni. Subiecții au primit inițial doze flexibile (25-100 mg) de paliperidonă pe durata unei perioade de tranziție de 9 săptămâni, urmată de o perioadă de menținere de 24 de săptămâni, în care subiecții trebuiau să aibă un scor PANSS de ≤ 75 . Ajustarea dozelor a fost permisă numai în primele 12 săptămâni ale perioadei de menținere. Un total de 410 pacienți stabilizați au fost randomizați fie în grupul cu paliperidonă (durată medie de 171 zile [interval de la 1 zi la 407 zile]), fie în grupul placebo (durată medie 105 zile [interval de la 8 zile la 441 zile]) până când au prezentat o revenire a simptomelor schizofreniei pe durata variabilă a fazei dublu-orb. Studiul a fost oprit prematur din motive de eficacitate, deoarece s-a observat un interval semnificativ mai lung până la recădere ($p < 0,0001$, figura 1) la pacienții tratați cu paliperidonă în comparație cu placebo (rată de risc = 4,32; 95% ÎI: 2,4-7,7).

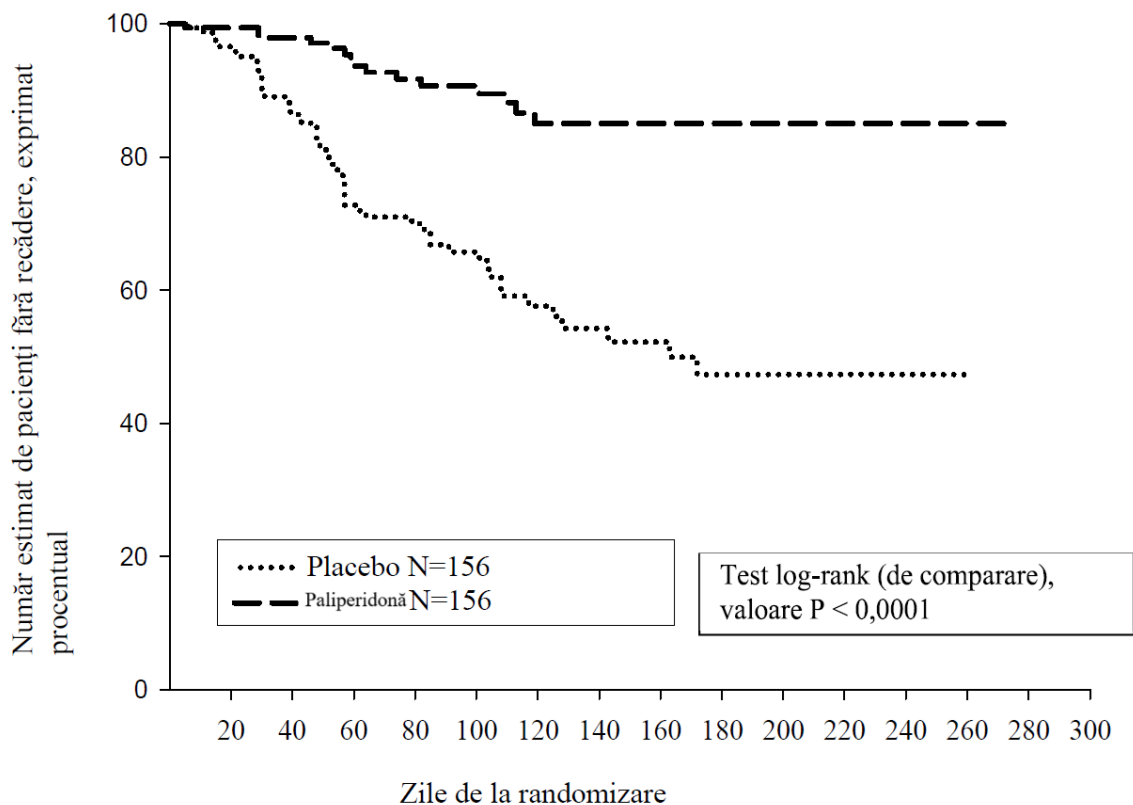


Figura 1: Estimarea Kaplan-Meier a intervalului până la recădere – analiză interimară (set de analiză interimară pentru intenția de tratament)

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu paliperidonă la toate subgrupurile de copii și adolescenți în schizofrenie. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția și distribuția

Palmitatul de paliperidonă este un precursor ester palmitat al paliperidonei. Datorită solubilității extrem de scăzute în apă, palmitatul de paliperidonă se dizolvă lent după injectarea intramusculară înainte de a fi hidrolizat la paliperidonă și absorbit în circulația sistemică. În urma unei doze unice intramusculare, concentrațiile plasmatiche ale paliperidonei cresc treptat pentru a atinge concentrațiile plasmatiche maxime la un T_{max} median de 13 zile. Eliberarea substanței active începe încă din ziua 1 și durează cel puțin 4 luni.

După injecția intramusculară cu doze unice (25-150 mg) în mușchiul deltoid, în medie, a fost observată o C_{max} cu 28% mai mare comparativ cu injecția în mușchiul gluteal. Cele două injecții intramusculare inițiale în mușchiul deltoid cu doza de 150 mg în ziua 1 și doza de 100 mg în ziua 8 ating rapid concentrațiile terapeutice. Profilul de eliberare și schema de administrare a paliperidonei au ca efect eliberarea concentrațiilor terapeutice susținute. Expunerea totală la paliperidonă a fost proporțională cu doza pentru doze cuprinse între 25 mg și 150 mg, și mai puțin proporțională cu doza la C_{max} pentru doze care depășesc 50 mg. Valoarea medie a raportului între concentrația maximă la starea de echilibru și concentrația $C_{through}$, pentru o doză de 100 mg de paliperidonă, a fost 1,8 după administrare în mușchiul gluteal și 2,2 după administrare în mușchiul deltoid. Timpul de înjumătățire median aparent după administrarea dozelor de paliperidonă cuprinse între 25 mg și 150 mg a variat de la 25 zile până la 49 de zile.

Biodisponibilitatea absolută a palmitatului de paliperidonă în urma administrării de paliperidonă este de 100 %.

În urma administrării palmitatului de paliperidonă, enantiomerii dextrogir (+) și levogir (-) ai paliperidonei suferă o interconversie încât raportul între ASC pentru enantiomerul dextrogir (+) și ASC pentru enantiomerul levogir (-) atinge o valoare de aproximativ 1,6-1,8.

Proteinele plasmatice se leagă în proporție de 74% în amestecul racemic de paliperidonă.

Metabolizarea și eliminarea

La o săptămână de la administrarea unei doze unice orale de 1 mg de paliperidonă cu eliberare imediată marcată cu izotopul radioactiv al carbonului C¹⁴, 59% din doză a fost excretată nemodificată în urină, indicând faptul că paliperidona nu este metabolizată majoritar în ficat. Aproximativ 80% din doza marcată radioactiv administrată a fost regăsită în urină și 11% în fecale. *In vivo* au fost identificate patru căi metabolice dintre care niciuna nu a metabolizat mai mult de 6,5% din doză: dealchilarea, hidroxilarea, dehidrogenarea și scindarea benzisoxazolului. Deși studiile *in vitro* au sugerat un rol pentru CYP2D6 și CYP3A4 în metabolizarea paliperidonei, nu există dovezi că aceste izoenzime joacă un rol semnificativ în metabolismul paliperidonei *in vivo*. Analizele de farmacocinetică populațională nu indică diferențe sesizabile al clearance-ului aparent al paliperidonei după administrarea orală de paliperidonă între metabolizatorii rapizi și cei lenți ai substraturilor de CYP2D6. Studiile *in vitro* pe microzomii hepatici umani au demonstrat că paliperidona nu inhibă considerabil metabolizarea medicamentelor la nivelul izoenzimelor citocromului P450, care includ CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 și CYP3A5.

Studiile *in vitro* au demonstrat că paliperidona este un substrat al gp-P și un inhibitor slab al gp-P la concentrații mari. Nu sunt disponibile date *in vivo*, iar semnificația clinică nu este cunoscută.

Palmitatul de paliperidonă injectabil cu acțiune pe termen lung versus paliperidona orală cu eliberare prelungită

Paliperidona suspensie injectabilă cu eliberare prelungită este conceput pentru a elibera paliperidonă timp de o lună în timp ce paliperidona orală cu eliberare prelungită se administrează zilnic. Regimul de inițiere pentru suspensia injectabilă cu eliberare prelungită (150 mg/100 mg în mușchiul deltoid în ziua 1/ziua 8) a fost conceput pentru obținerea rapidă a concentrațiilor de paliperidonă la starea de echilibru la inițierea tratamentului fără administrare orală suplimentară.

În general nivelurile plasmatice pentru inițierea completă cu paliperidonă suspensie injectabilă cu eliberare prelungită se încadrează în intervalul de expunere observat cu paliperidona orală de 6-12 mg cu eliberare prelungită. Utilizarea regimului de inițiere cu paliperidonă suspensie injectabilă cu eliberare prelungită a permis pacienților să rămână în această fereastră de expunere a paliperidonei orale cu eliberare prelungită de 6-12 mg chiar și în zilele dinaintea dozei (ziua 8 și ziua 36). Din cauza diferenței între profilurile farmacocinetice medii dintre cele două medicamente, se recomandă precauție atunci când se efectuează o comparație directă a proprietăților lor farmacocinetice.

Insuficiență hepatică

Paliperidona nu este metabolizată majoritar în ficat. Deși paliperidona suspensie injectabilă cu eliberare prelungită nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Într-un studiu cu paliperidonă orală efectuat la subiecți cu insuficiență hepatică moderată (clasificarea Child-Pugh clasa B), concentrațiile de paliperidonă plasmatică liberă au fost similare cu cele ale subiecților sănătoși. Paliperidona nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

A fost studiată administrarea unei doze unice orale de 3 mg de paliperidonă comprimate cu eliberare

prelungită, la pacienții cu grade diferite de afectare a funcției renale. Eliminarea paliperidonei a scăzut odată cu scăderea clearance-ului estimat al creatininei. Clearance-ul total al paliperidonei a fost scăzut la pacienții cu afectare a funcției renale în medie cu 32% în cazul insuficienței renale ușoare (ClCr = 50 până la < 80 ml/min), cu 64% în cazul celei moderate (ClCr = 30 până la < 50 ml/min) și cu 71% în cazul insuficienței renale severe (ClCr = 10 până la < 30 ml/min), corespunzător unei creșteri medii a expunerii (ASC_{inf}) de 1,5, 2,6 și respectiv de 4,8 ori comparativ cu subiecții sănătoși. Se recomandă scăderea dozei de paliperidonă suspensie injectabilă cu eliberare prelungită pe baza unui număr limitat de observații la pacienții cu insuficiență renală ușoară și simulări farmacocinetice (vezi pct. 4.2).

Vârștici

Analiza de farmacocinetică populațională nu a relevat diferențe farmacocinetice corelate cu vârsta.

Indicele de masă corporală (IMC)/greutatea corporală

Studiile de farmacocinetică cu palmitat de paliperidonă au demonstrat concentrații plasmatice ușor mai scăzute (10-20%) ale paliperidonei la pacienții supraponderali sau obezi comparativ cu pacienții cu greutate normală (vezi pct. 4.2).

Rasa

Analiza de farmacocinetică populațională a datelor provenind din studiile cu paliperidonă orală nu a demonstrat diferențe legate de rasă în farmacocinetica paliperidonei după administrarea de paliperidonă suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

Sexul

Nu au fost observate diferențe semnificative clinic între bărbați și femei.

Statusul de fumător

Pe baza studiilor *in vitro* care utilizează enzime hepatice umane s-a demonstrat că paliperidona nu este un substrat pentru CYP1A2; prin urmare, fumatul nu are un efect asupra farmacocineticii paliperidonei. Efectul fumatului asupra farmacocineticii paliperidonei nu a fost studiat pentru paliperidonă suspensie injectabilă cu eliberare-prelungită. O analiză de farmacocinetică populațională cu paliperidonă orală comprimate cu eliberare prelungită a demonstrat o expunere ușor mai scăzută la paliperidonă a fumătorilor comparativ cu nefumătorii. Este puțin probabil ca diferența să aibă semnificație clinică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate cu doze repetate de palmitat de paliperidonă injectabilă intramuscular (forma farmaceutică cu administrare 1 dată pe lună) și pentru paliperidonă administrată oral la șobolan și câine a demonstrat în principal efecte farmacologice precum sedare și efecte mediate de prolactină la nivelul glandei mamare și organelor genitale. La animalele tratate cu palmitat de paliperidonă s-a observat o reacție inflamatorie la locul injecției intramusculare. Uneori s-au format abcese.

În studiile asupra funcției de reproducere la șobolan, efectuate cu risperidonă orală, care este transformată în mare parte în paliperidonă la șobolan și om, s-au observat efecte adverse asupra greutateii la naștere și supraviețuirii puilor. Nu s-au observat embriotoxicitate sau malformații în urma administrării intramusculare a palmitatului de paliperidonă la femele gestante de șobolan până la cea mai mare doză (160 mg/kg corp/zi) care corespunde nivelului de expunere la om de 4,1 ori mai mare decât doza maximă recomandată de 150 mg. Administrații la femele gestante, alți antagoniști ai dopaminei au cauzat efecte negative asupra dezvoltării motorii și capacității de învățare la pui.

Palmitatul de paliperidonă și paliperidona nu au produs efecte genotoxice. În studiile de carcinogenitate cu risperidonă pe cale orală la șobolan și șoarece a fost observată creșterea incidenței

adenoamelor glandei hipofizare (la șoarece), adenoamelor pancreasului endocrin (la șobolan) și adenoamelor glandei mamare (la ambele specii). Potențialul carcinogen al palmitatului de paliperidonă injectabilă intramuscular a fost evaluat la șobolan. S-a constatat o creștere semnificativă statistic a incidenței adenocarcinoamelor glandei mamare la femelele de șobolan la doze de 10, 30 și 60 mg/kg corp/lună. Masculii de șobolan au prezentat o creștere semnificativă statistic a incidenței adenoamelor și carcinoamelor glandei mamare la doze de 30 și 60 mg/kg corp/lună, ceea ce reprezintă creșterea de 1,2 și 2,2 ori a nivelului de expunere față de doza maximă recomandă la om de 150 mg. Aceste tumori se pot datora prezenței antagonismului dopaminergic D2 prelungit și hiperprolactinemiei. Semnificația acestor tumori observate la rozătoare în ceea ce privește riscul pentru om nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polisorbat 20
Macrogoli
Acid citric monohidrat
Fosfat disodic
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută (sticlă transparentă de tip I) cu un piston cu opritor, cu dispozitiv de blocare a pistonului și capac pentru vârful (cauciuc bromobutolic) cu un ac prevăzut cu sistem de siguranță de 22G, 1 ½ inci (38,1 mm x 0,72 mm) și un ac prevăzut cu sistem de siguranță de 23G, 1 inci (25,4 mm x 0,64 mm).

Dimensiuni de ambalaj: cutia conține 1 seringă preumplută și 2 ace.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16329/2025/01

16330/2025/01

16331/2025/01

16332/2025/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: noiembrie 2025.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2025