

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mopetia 50 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce  
Mopetia 75 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce  
Mopetia 100 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce  
Mopetia 150 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

50 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce  
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidon-palmitát odpovídající 50 mg paliperidonu.

75 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce  
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidon-palmitát odpovídající 75 mg paliperidonu.

100 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce  
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidon-palmitát odpovídající 100 mg paliperidonu.

150 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce  
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidon-palmitát odpovídající 150 mg paliperidonu.

Pomocné látky se známým účinkem:

50 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce  
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 6 mg polysorbátu.

75 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce  
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 9 mg polysorbátu.

100 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce  
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 12 mg polysorbátu.

150 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce  
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 18 mg polysorbátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

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

injekční suspenze  
intramuskulární (i.m.)

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

## 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Mopetia je indikován k udržovací léčbě schizofrenie u dospělých pacientů stabilizovaných paliperidonem nebo risperidonem.

U vybraných dospělých pacientů se schizofrenií a předchozí citlivostí na perorální paliperidon nebo risperidon lze přípravek Mopetia použít bez předchozí stabilizace perorální léčbou za předpokladu, že psychotické symptomy jsou lehké až středně těžké a je zapotřebí dlouhodobě působící injekční léčba.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Léčbu přípravkem Mopetia se doporučuje zahájit dávkou 150 mg 1. den a 100 mg o týden později (8. den). Kvůli rychlejšímu dosažení terapeutických koncentrací se obě dávky aplikují do deltového svalu (viz bod 5.2). Třetí dávka má být podána měsíc po druhé zahajovací dávce. Doporučená měsíční udržovací dávka je 75 mg. Na základě individuální snášenlivosti a/nebo účinnosti může být u některých pacientů výhodnější použít vyšší či nižší dávku v rámci doporučeného rozmezí 25 až 150 mg. Pacienti s nadváhou nebo obézní pacienti mohou vyžadovat dávky na horní hranici rozmezí hodnot (viz bod 5.2). Po podání druhé zahajovací dávky lze měsíční udržovací dávky podávat buď do deltového nebo gluteálního svalu.

Úpravy udržovací dávky lze provádět měsíčně. Při provádění úprav je nutno vzít v úvahu prodloužené uvolňování přípravku Mopetia (viz bod 5.2), protože plný účinek udržovacích dávek se může projevit až za několik měsíců.

### *Přechod z perorálního paliperidonu s prodlouženým uvolňováním nebo perorálního risperidonu na přípravek Mopetia*

Léčbu přípravkem Mopetia je nutno zahájit podle popisu uvedeného na začátku bodu 4.2 výše. Během měsíční udržovací léčby přípravkem Mopetia mohou pacienti, kteří byli dříve stabilizováni různými dávkami paliperidonu v tabletách s prodlouženým uvolňováním, dosáhnout podobné ustálené úrovně expozice paliperidonu injekčním podáním. Udržovací dávky přípravku Mopetia potřebné k dosažení podobné expozice v ustáleném stavu jsou uvedeny následovně:

<b>Dávky tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním a dávky přípravku Mopetia potřebné k dosažení podobné expozice paliperidonu v ustáleném stavu během udržovací léčby</b>	
<b>Předchozí dávka tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním</b>	<b>Injekce přípravku Mopetia</b>
3 mg denně	25–50 mg měsíčně
6 mg denně	75 mg měsíčně
9 mg denně	100 mg měsíčně
12 mg denně	150 mg měsíčně

Předchozí podávání perorálního paliperidonu nebo perorálního risperidonu lze ukončit v době zahájení léčby přípravkem Mopetia. Pro některé pacienty může být přínosné postupné vysazování. Někteří pacienti, kteří přecházejí z vyšších dávek perorálního paliperidonu (např. 9–12 mg denně) na injekce přípravku Mopetia podávané do gluteálního svalu, mohou mít během prvních 6 měsíců po převedení nižší plazmatickou expozici. Je možné proto alternativně po dobu prvních 6 měsíců uvažovat o podávání injekcí do deltového svalu.

### *Přechod z injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem na přípravek Mopetia*

Při přechodu z injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem zahajte léčbu přípravkem Mopetia v termínu dalšího plánovaného injekčního podání. Přípravek Mopetia se poté podává

v měsíčních intervalech. Úvodní režim jednotýdenního dávkování včetně intramuskulárních injekcí (1. den a 8. den), který je popsán na začátku bodu 4.2, se nepožaduje. Pacienti, kteří byli dříve stabilizováni různými dávkami injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem, mohou během udržovací léčby podobné expozice paliperidonu v ustáleném stavu dosáhnout měsíčními dávkami přípravku Mopetia podle následující tabulky:

<b>Dávky injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem a dávky přípravku Mopetia potřebné k dosažení podobné expozice paliperidonu v ustáleném stavu</b>	
<b>Původní dávka injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem</b>	<b>Injekce přípravku Mopetia</b>
25 mg každé 2 týdny	50 mg měsíčně
37,5 mg každé 2 týdny	75 mg měsíčně
50 mg každé 2 týdny	100 mg měsíčně

Ukončení léčby antipsychotikem je nutno provést v souladu s jeho informací o přípravku. Při ukončení podávání přípravku Mopetia je nutno vzít v úvahu jeho prodloužené uvolňování. Doporučuje se pravidelně vyhodnocovat potřebu dalšího používání stávajícího přípravku k léčbě extrapyramidových příznaků (EPS).

#### Vynechané dávky

##### *Prevence vynechání dávky*

Druhou zahajovací dávku přípravku Mopetia se doporučuje podat jeden týden po první dávce. Aby nedošlo k vynechání dávky, lze pacientům aplikovat druhou dávku 4 dny před nebo po uplynutí jednoho týdne (8. den). Podobně se třetí a každé další injekční podání po dokončení zahajovacího režimu doporučuje provádět v měsíčních intervalech. Jako prevenci vynechání měsíční dávky lze pacientům podat dávku 7 dnů před nebo po pravidelném měsíčním termínu.

Pokud se zmešká stanovený termín druhého injekčního podání přípravku Mopetia (8. den  $\pm$  4 dny), doporučený postup opakovaného zahájení závisí na době, která uplynula od prvního injekčního podání přípravku pacientovi.

##### *Vynechaná druhá zahajovací dávka (< 4 týdny od prvního injekčního podání)*

Pokud od prvního injekčního podání uplynuly méně než 4 týdny, je nutné pacientovi co nejdříve aplikovat druhou injekční dávku 100 mg přípravku do deltového svalu. Třetí dávka 75 mg přípravku Mopetia musí být pacientovi podána do deltového nebo gluteálního svalu 5 týdnů po prvním injekčním podání (bez ohledu na termín podání druhé dávky). Poté je třeba dodržovat běžný pravidelný měsíční cyklus podávání do deltového nebo gluteálního svalu s dávkou v rozmezí 25 mg až 150 mg podle pacientovy individuální snášenlivosti a/nebo účinnosti.

##### *Vynechaná druhá zahajovací dávka (4–7 týdnů od prvního injekčního podání)*

Pokud od prvního injekčního podání přípravku Mopetia uplynulo 4 až 7 týdnů, pokračujte v dávkování dvěma injekcemi po 100 mg, a to následujícím způsobem:

1. co nejdříve aplikovat injekci do deltového svalu,
2. další injekce do deltového svalu o týden později,
3. pokračování běžného měsíčního cyklu podávání do deltového nebo gluteálního svalu s dávkou v rozmezí 25 mg až 150 mg podle pacientovy individuální snášenlivosti a/nebo účinnosti.

##### *Vynechaná druhá zahajovací dávka (> 7 týdnů od prvního injekčního podání)*

Pokud od prvního injekčního podání přípravku Mopetia uplynulo více než 7 týdnů, zahajte dávkování, jak bylo popsáno pro výchozí doporučené zahájení podávání přípravku Mopetia výše.

#### *Vynechaná měsíční udržovací dávka (1 měsíc až 6 týdnů)*

Po zahájení se pro přípravek Mopetia doporučuje injekční cyklus v délce jednoho měsíce. Pokud od posledního injekčního podání uplynulo méně než 6 týdnů, je nutno co nejdříve podat předchozí stabilizační dávku. Další injekce budou následovat v měsíčních intervalech.

#### *Vynechaná měsíční udržovací dávka (> 6 týdnů až 6 měsíců)*

Pokud od posledního injekčního podání přípravku Mopetia uplynulo více než 6 týdnů, doporučuje se následující:

#### *Pacienti stabilizovaní dávkami 25 až 100 mg*

1. co nejdříve aplikovat injekci do deltového svalu se stejnou dávkou, na které byl pacient stabilizován,
2. další injekce do deltového svalu (stejná dávka) o týden později (8. den),
3. pokračování běžného měsíčního cyklu podávání do deltového nebo gluteálního svalu s dávkou v rozmezí 25 mg až 150 mg podle pacientovy individuální snášenlivosti a/nebo účinnosti.

#### *Pacienti stabilizovaní dávkou 150 mg*

1. co nejdříve aplikovat injekci s dávkou 100 mg do deltového svalu,
2. další injekce s dávkou 100 mg do deltového svalu o týden později (8. den),
3. pokračování běžného měsíčního cyklu podávání do deltového nebo gluteálního svalu s dávkou v rozmezí 25 mg až 150 mg podle pacientovy individuální snášenlivosti a/nebo účinnosti.

#### *Vynechaná měsíční udržovací dávka (> 6 měsíců)*

Pokud od posledního injekčního podání přípravku Mopetia uplynulo více než 6 měsíců, zahajte dávkování, jak bylo popsáno pro výchozí doporučené zahájení podávání přípravku Mopetia výše.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

Účinnost a bezpečnost u starších pacientů ve věku > 65 let nebyly stanoveny.

Obecně je doporučené dávkování přípravku Mopetia u starších pacientů s normální funkcí ledvin stejné jako u mladších dospělých pacientů s normální funkcí ledvin. Vzhledem k tomu, že u starších pacientů může být funkce ledvin snížena, může být nezbytná úprava dávky (viz odstavec *Porucha funkce ledvin* níže, ve kterém naleznete doporučení pro dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin).

#### *Porucha funkce ledvin*

Přípravek Mopetia nebyl u pacientů s poruchou funkce ledvin systematicky hodnocen (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\geq 50$  až  $< 80$  ml/min) se doporučuje zahájit léčbu přípravkem Mopetia první den dávkou 100 mg a o týden později aplikovat dávku 75 mg. Obě aplikace se provádějí do deltového svalu. Doporučená měsíční udržovací dávka je 50 mg. Přípustné rozmezí je 25 až 100 mg podle snášenlivosti a/nebo účinnosti.

Přípravek Mopetia se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $< 50$  ml/min) (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce jater*

Na základě zkušeností s perorálně podávaným paliperidonem není u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater nutná úprava dávkování. Vzhledem k tomu, že účinky paliperidonu nebyly hodnoceny u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, doporučuje se u těchto pacientů zvýšená opatrnost (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Mopetia u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Přípravek Mopetia je určen pouze k intramuskulárnímu podání. Nesmí se podávat žádnou jinou cestou. Přípravek je nutno aplikovat pomalu a hluboko do deltového nebo gluteálního svalu. Injekci musí podávat zdravotnický pracovník. Podání musí proběhnout ve formě jediné injekce. Dávku nepodávejte v dělených injekcích.

Úvodní dávky podávané 1. a 8. den musejí být aplikovány do deltového svalu, aby se rychle dosáhlo terapeutických koncentrací (viz bod 5.2). Po podání druhé zahajovací dávky lze měsíční udržovací dávky podávat buď do deltového nebo gluteálního svalu. Přejít od aplikace do gluteálního svalu k aplikaci do deltového svalu (a naopak) je třeba zvážit v případě bolesti v místě vpichu, pokud není diskomfort v místě aplikace dobře tolerován (viz bod 4.8). Rovněž se doporučuje střídat levou a pravou stranu (viz níže).

Instrukce týkající se používání přípravku Mopetia a zacházení s ním viz příbalová informace (informace určená pro zdravotnické pracovníky).

#### *Podání do deltového svalu*

Doporučená velikost jehly pro zahajovací a udržovací podávání přípravku Mopetia do deltového svalu se určuje podle tělesné hmotnosti pacienta. U pacientů s tělesnou hmotností  $\geq 90$  kg se doporučuje jehla velikosti 1½ palce, 22G (38,1 mm  $\times$  0,72 mm). Pro pacienty s tělesnou hmotností  $< 90$  kg se doporučuje jehla s rozměry 1 palec, 23G (25,4 mm  $\times$  0,64 mm). Injekce do deltových svalů se musejí podávat střídavě do obou deltových svalů.

#### *Podání do gluteálního svalu*

Doporučená velikost jehly pro udržovací podání přípravku Mopetia do gluteálního svalu je 1½ palce, 22G (38,1 mm  $\times$  0,72 mm). Přípravek se musí podávat do zevní horní gluteální oblasti. Injekce do gluteálních svalů se musejí podávat střídavě do obou gluteálních svalů.

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

#### Použití u pacientů ve stavu akutní agitovanosti nebo těžké psychózy

Přípravek Mopetia se nesmí používat při ošetřování pacientů ve stavu akutní agitovanosti nebo těžké psychózy, kdy je nezbytná neprodlená kontrola příznaků.

#### Interval QT

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

#### Neuroleptický maligní syndrom

Při užívání paliperidonu byly hlášeny případy neuroleptického maligního syndromu (NMS) charakterizovaného hypertermií, svalovou rigiditou, autonomní nestabilitou, poruchou vědomí a zvýšením sérové hladiny kreatinfosfokinázy. Další klinické známky mohou zahrnovat myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní selhání ledvin. Pokud se u pacienta objeví známky nebo příznaky NMS, musí se léčba paliperidonem ukončit.

### Tardivní dyskineze/extrapiramidové příznaky

Léčivé přípravky s vlastnostmi antagonistů dopaminových receptorů jsou spojovány s indukcí tardivní dyskineze charakterizované rytmickými mimovolnými pohyby především jazyka a/nebo obličeje. Jestliže se objeví známky a příznaky tardivní dyskineze, musí se zvážit vysazení všech antipsychotik včetně paliperidonu.

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

### Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza

U paliperidonu byly hlášeny případy leukopenie, neutropenie a agranulocytózy. Agranulocytóza byla během postmarketingového sledování hlášena velmi vzácně (< 1/10 000 pacientů). Pacienty s anamnézou klinicky významného nízkého počtu leukocytů nebo leukopenie/neutropenie vyvolané léčivými přípravky je nutno během počátečních měsíců léčby monitorovat a při prvních známkách klinicky významného poklesu počtu leukocytů bez jiné příčiny zvážit ukončení léčby přípravkem Mopetia. U pacientů s klinicky významnou neutropenií je nutno důkladně monitorovat horečku nebo jiné známky a příznaky infekce a pokud se takové známky či příznaky objeví, okamžitě je léčit. U pacientů s těžkou neutropenií (absolutní počet neutrofilů <  $1 \times 10^9/l$ ) je nutno léčbu přípravkem Mopetia ukončit a sledovat počet leukocytů do návratu k normálu.

### Hypersenzitivní reakce

U pacientů, kteří dříve tolerovali perorální risperidon nebo perorální paliperidon, byly během postmarketingového sledování vzácně hlášeny anafylaktické reakce (viz body 4.1 a 4.8).

Pokud dojde k hypersenzitivní reakci, přerušete používání přípravku Mopetia, zahajte obecná podpůrná opatření dle klinického stavu a monitorujte pacienta, dokud známky a příznaky neodezní (viz bod 4.3 a 4.8).

### Hyperglykemie a diabetes mellitus

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

### Zvyšování tělesné hmotnosti

Při používání přípravku Mopetia bylo hlášeno významné zvýšení tělesné hmotnosti. Tělesnou hmotnost je nutno pravidelně kontrolovat.

### Použití u pacientů s prolaktin-dependentními nádory

Studie tkáňových kultur naznačují, že prolaktin může u člověka stimulovat buněčný růst nádorů prsu. Ačkoliv při klinických a epidemiologických hodnoceních nebyla dosud prokázána žádná jasná spojitost s podáváním antipsychotik, doporučuje se u pacientů s příslušnou anamnézou opatrnost. Paliperidon se musí podávat pacientům s možným prolaktin-dependentním nádorovým onemocněním s opatrností.

### Ortostatická hypotenze

U některých pacientů může paliperidon vzhledem ke své schopnosti blokovat alfa receptory vyvolat ortostatickou hypotenzi. Na základě souhrnných údajů ze tří placebem kontrolovaných, 6týdenních klinických hodnocení s fixní dávkou perorálně podávaných tablet paliperidonu s prodlouženým

uvolňováním (3, 6, 9 a 12 mg) byla ortostatická hypotenze hlášena u 2,5 % pacientů léčených perorálně podávaným paliperidonem ve srovnání s 0,8 % u pacientů s placebem. U pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním (např. srdeční selhání, infarkt myokardu nebo ischemická choroba, poruchy přenosu vzruchu), cerebrovaskulárním onemocněním nebo při stavech, které pacienty predisponují k hypotenzii (např. dehydratace a hypovolemie), se musí přípravek Mopetia podávat s opatrností.

#### Epileptické záchvaty

Přípravek Mopetia se musí podávat opatrně u pacientů s epileptickými záchvaty v anamnéze nebo při jiných stavech, kdy je potenciálně snížen práh pro vznik záchvatů.

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin jsou zvýšeny plazmatické koncentrace paliperidonu, a proto je u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin doporučena úprava dávkování. Přípravek Mopetia se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min) (viz body 4.2 a 5.2).

#### Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) nejsou údaje k dispozici. Při podávání paliperidonu těmto pacientům se doporučuje zvýšená opatrnost.

#### Starší pacienti s demencí

Přípravek Mopetia nebyl hodnocen u starších pacientů s demencí. U starších pacientů s demencí a rizikovými faktory pro cévní mozkovou příhodu je nutno používat přípravek Mopetia s opatrností.

Zkušenost s risperidonem uvedená dále se považuje za platnou i pro paliperidon.

#### *Celková mortalita*

V metaanalýze 17 kontrolovaných klinických hodnocení u starších pacientů s demencí, kteří byli léčeni jinými atypickými antipsychotiky včetně risperidonu, aripiprazolu, olanzapinu a kvetiapinu, bylo ve srovnání s placebem zvýšeno riziko mortality. U pacientů léčených risperidonem byla mortalita 4 % ve srovnání s 3,1 % u pacientů, kteří užívali placebo.

#### *Cerebrovaskulární nežádoucí účinky*

V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických hodnoceních některých atypických antipsychotik včetně risperidonu, aripiprazolu a olanzapinu bylo u populace s demencí pozorováno přibližně trojnásobné zvýšení rizika cerebrovaskulárních nežádoucích účinků. Mechanismus zvýšení tohoto rizika není znám.

#### Parkinsonova choroba a demence s Lewyho tělísky

Při předepisování přípravku Mopetia pacientům s Parkinsonovou chorobou nebo demencí s Lewyho tělísky (DLB) musí lékaři posoudit poměr přínosů a rizik, protože u obou skupin může být zvýšeno riziko neuroleptického maligního syndromu a zvýšena citlivost vůči antipsychotikům.

Takto zvýšená citlivost se může kromě extrapyramidových příznaků projevovat zmateností, otupělostí, posturální nestabilitou s častými pády.

#### Priapismus

U antipsychotik (včetně risperidonu) s alfa-adrenergními blokujícími účinky byla hlášena indukce priapismu. Během postmarketingového sledování byl priapismus hlášen rovněž u perorálně užívaného paliperidonu, který je aktivním metabolitem risperidonu. Pacienty je nutno poučit, aby v případě priapismu, který nevymizel během 4 hodin, vyhledali okamžitě lékařskou pomoc.

#### Regulace tělesné teploty

Antipsychotickým léčivým přípravkům je přisuzováno narušení schopnosti organismu snižovat teplotu tělesného jádra. Při předepisování přípravku Mopetia musí být věnována odpovídající pozornost pacientům vystaveným podmínkám, které mohou přispívat ke zvýšení teploty tělesného jádra, např. namáhavému cvičení, vystavení vlivu extrémní teploty, souběžnému užívání léčivých přípravků s anticholinergním účinkem nebo dehydratovaným pacientům.

#### Žilní trombembolismus

U antipsychotik byly hlášeny případy žilní trombembolismu (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky se často objevují získané rizikové faktory pro VTE, je nutno před zahájením léčby přípravkem Mopetia a během léčby tímto přípravkem identifikovat všechny možné rizikové faktory VTE a přijmout preventivní opatření.

#### Antiemetický účinek

V předklinických studiích s paliperidonem byl pozorován antiemetický účinek. Pokud se tento účinek vyskytne u člověka, může maskovat známky a příznaky předávkování některými léčivými přípravky nebo stavy, jako je střevní obstrukce, Reyův syndrom a nádor mozku.

#### Podání

Dbejte, aby nedošlo k nechtěné aplikaci přípravku Mopetia do krevní cévy.

#### Peroperační syndrom vlající duhovky

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

IFIS může zvýšit riziko očních komplikací v průběhu operace a po ní. Před operací má být oční chirurg informován o užívání léčivých přípravků s alfa 1a-adrenergním antagonistickým účinkem v současnosti anebo v minulosti. Potenciální přínos ukončení léčby alfa1-blokátorem před operací katarakty nebyl stanoven a musí být zvážen oproti riziku ukončení léčby antipsychotiky.

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 12 mg polysorbátu 20 v každém ml, což odpovídá 12 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte nějaké alergie.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Opatrnost se doporučuje při předepisování přípravku Mopetia souběžně s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, např. antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) a antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol), některá antihistaminika, některá jiná antipsychotika a některá antimalarika (např. meflochin). Tento seznam je informativní a není úplný.

#### Možný účinek přípravku Mopetia na jiné léčivé přípravky

Nepředpokládá se, že by paliperidon vyvolával klinicky důležité farmakokinetické interakce s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány izoenzymy cytochromu P-450.

Vzhledem k primárním účinkům paliperidonu na centrální nervový systém (CNS) (viz bod 4.8) se musí přípravek Mopetia předepisovat s opatrností v kombinaci s jinými centrálně působícími léčivými přípravky, např. anxiolytiky, většinou antipsychotik, hypnotiky, opioidy atd. nebo alkoholem.

Paliperidon může antagonizovat účinky levodopy a jiných dopaminových agonistů. Pokud je tato kombinace považována za nezbytnou, především v pozdním stadiu Parkinsonovy choroby, musí se předepisovat nejnižší účinné dávky jednotlivých léčivých přípravků.

Vzhledem k možnosti indukce ortostatické hypotenze (viz bod 4.4) může být při podávání přípravku Mopetia spolu s léčivými látkami, které mají tento potenciál, např. jiná antipsychotika, tricyklická antidepresiva, pozorován aditivní účinek.

Opatrnost se doporučuje při podávání paliperidonu v kombinaci s jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že snižují práh pro vznik záchvatů (např. fenothiaziny nebo butyrofenony, tricyklická antidepresiva nebo SSRI, tramadol, meflochin atd.).

Souběžné perorální podávání tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním v ustáleném stavu (12 mg jednou denně) s tabletami heminatium-valproátu s prodlouženým uvolňováním (500 mg až 2 000 mg jednou denně) neprokázalo vliv na farmakokinetiku valproátu v ustáleném stavu.

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

#### Možný účinek jiných léčivých přípravků na přípravek Mopetia

Studie *in vitro* naznačují, že CYP2D6 a CYP3A4 mohou zasahovat v minimálním rozsahu do metabolismu paliperidonu, neexistují však *in vitro* ani *in vivo* náznaky, při kterých by tyto izoenzymy hrály významnou roli v metabolismu paliperidonu. Souběžné perorální podávání paliperidonu s paroxetinem, silným inhibitorem CYP2D6, nevykázalo žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku paliperidonu.

Souběžné podávání perorálního paliperidonu s prodlouženým uvolňováním jednou denně s karbamazepinem v dávce 200 mg dvakrát denně způsobilo pokles průměrné hodnoty  $C_{max}$  v rovnovážném stavu a AUC paliperidonu přibližně o 37 %. Tento pokles je do velké míry způsoben 35% vzestupem renální clearance paliperidonu, pravděpodobně v důsledku indukce renálního P-gp karbamazepinem. Malý pokles množství nezměněné léčivé látky vyloučené močí naznačuje, že během společného podávání s karbamazepinem došlo pouze k malému ovlivnění metabolismu prostřednictvím CYP nebo biologické dostupnosti paliperidonu. Větší pokles koncentrací paliperidonu v plazmě by se mohl objevit při vyšších dávkách karbamazepinu.

Při zahájení léčby karbamazepinem je nutno přehodnotit dávkování přípravku Mopetia a je-li to nutné, zvýšit dávku.

Naopak při ukončení podávání karbamazepinu je nutno přehodnotit dávkování přípravku Mopetia a dávku případně snížit.

Souběžné podání jednorázové dávky tablet perorálního paliperidonu v dávce 12 mg s prodlouženým uvolňováním s tabletami heminatium-valproátu s prodlouženým uvolňováním (dvě 500mg tablety jednou denně) způsobilo pravděpodobně v důsledku zvýšené perorální absorpce zvýšení hodnot  $C_{max}$  a AUC paliperidonu přibližně o 50 %, . Vzhledem k tomu, že nebyl pozorován účinek na systémovou clearance, neočekává se klinicky významná interakce mezi tabletami heminatium-valproátu s prodlouženým uvolňováním a intramuskulárním injekčním podáním přípravku Mopetia. Tato interakce nebyla u paliperidonu studována.

#### Souběžné podávání přípravku Mopetia s risperidonom nebo perorálním paliperidonom

Protože je paliperidon hlavní aktivní metabolit risperidonu, vyžaduje dlouhodobé souběžné podávání přípravku Mopetia s risperidonom nebo perorálním paliperidonom opatrnost. Údaje o bezpečnosti týkající se souběžného podávání paliperidonu s dalšími antipsychotiky jsou omezené.

#### Souběžné podávání přípravku Mopetia s psychostimulancii

Kombinované používání psychostimulancií (např. methylfenidát) s paliperidonem může při úpravě dávky jednoho nebo obou přípravků vést k extrapyramidovým symptomům (viz bod 4.4).

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

#### Těhotenství

O užívání paliperidonu v průběhu těhotenství nejsou k dispozici dostatečné údaje. Intramuskulárně podávaný paliperidon-palmitát a perorálně podávaný paliperidon nebyly ve studiích na zvířatech teratogenní, ale byly pozorovány jiné typy reprodukční toxicity (viz bod 5.3). U novorozenců, kteří byli vystaveni paliperidonu během třetího trimestru těhotenství, existuje riziko výskytu nežádoucích účinků zahrnujících extrapyramidové a/nebo abstinenční příznaky, které se mohou po porodu lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, dechové tísně nebo potíží při kojení. Novorozenci proto musejí být pečlivě sledováni. Přípravek Mopetia se nesmí podávat během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné.

#### Kojení

Paliperidon je vylučován do mateřského mléka v takové míře, že při podávání terapeutických dávek kojícím matkám je účinek na kojenče pravděpodobný. Přípravek Mopetia se proto nemá při kojení používat.

#### Fertilita

Při neklinických studiích nebyly pozorovány žádné relevantní účinky.

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

Paliperidon vzhledem k možnému vlivu na nervový systém a zrak, jako je například sedace, somnolence, synkopa, rozmazané vidění (viz bod 4.8) může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Z tohoto důvodu je nutné pacientům doporučit, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud nebude známa jejich individuální citlivost na přípravek Mopetia.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických hodnoceních byly insomnie, bolest hlavy, úzkost, infekce horních cest dýchacích, reakce v místě vpichu, parkinsonismus, zvýšení tělesné hmotnosti, akatizie, agitovanost, sedace/somnolence, nauzea, zácpa, závrať, muskuloskeletální bolest, tachykardie, tremor, bolest břicha, zvracení, průjem, únava a dystonie. Závislost na dávce vykazovala z výše uvedených nežádoucích účinků akatizie a sedace/somnolence.

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Dále jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky, které byly hlášeny u paliperidonu, podle frekvence stanovené na základě klinických hodnocení s paliperidon-palmitátem. Používají se následující označení a četnosti: *velmi časté* ( $\geq 1/10$ ); *časté* ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); *méně časté* ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); *vzácné* ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); *velmi vzácné* ( $< 1/10\ 000$ ); a *není známo* (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek léčivého přípravku
	Frekvence

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo <sup>a</sup>
<b>Infekce a infestace</b>		infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, chřipka	pneumonie, bronchitida, infekce dýchacích cest, sinusitida, cystitida, infekce ucha, tonzilitida, onychomykóza, flegmóna (celulitida), subkutánní absces	infekce oka, akrodermatitida	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			snížení počtu leukocytů, anemie	neutropenie, trombocytopenie, zvýšení počtu eozinofilů	agranulocytóza
<b>Poruchy imunitního systému</b>			hypersenzitivita		anafylaktická reakce
<b>Endokrinní poruchy</b>		hyperprolaktinemie <sup>b</sup>		nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu, přítomnost glukózy v moči	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		hyperglykemie, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti, snížení chuti k jídlu	diabetes mellitus <sup>d</sup> , hyperinzulinemie, zvýšení chuti k jídlu, anorexie, zvýšení hladiny triacylglycerolů v krvi, zvýšení hladiny cholesterolu v krvi	diabetická ketoacidóza, hypoglykemie, polydipsie	intoxikace vodou
<b>Psychiatrické poruchy</b>	insomnie <sup>e</sup>	agitovanost, deprese, úzkost	poruchy spánku, mánie, snížení libida, nervozita, noční můry	katatonie, stav zmatenosti, somnambulismus, otupělost, anorgasmie	porucha příjmu potravy spojená se spánkem

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek léčivého přípravku				
	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo <sup>a</sup>
<b>Poruchy nervového systému</b>		parkinsonismus <sup>c</sup> , akatize <sup>c</sup> , sedace/somnolence, dystonie <sup>c</sup> , závrať, dyskineze <sup>c</sup> , tremor, bolest hlavy	tardivní dyskineze, synkopa, psychomotorická hyperaktivita, posturální závrať, porucha pozornosti, dysartrie, dysgeuzie, hypestezie, parestezie	neuroleptický maligní syndrom, cerebrální ischemie, neodpovídání na podněty, ztráta vědomí, porucha vědomí, konvulze <sup>c</sup> , porucha rovnováhy, abnormální koordinace, titubace hlavy	diabetické kóma
<b>Poruchy oka</b>			rozmazané vidění, zánět spojivek, suché oko	glaukom, porucha hybnosti očí, protáčení očí, fotofobie, zvýšení tvorby slz, překrvení oka	syndrom vlající duhovky (peroperační)
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			vertigo, tinitus, bolest ucha		
<b>Srdeční poruchy</b>		tachykardie	atrioventrikulární blokáda, poruchy vedení vzruchu, prodloužení QT na EKG, syndrom posturální ortostatické tachykardie, bradykardie, abnormální EKG, palpitace	fibrilace síní, sinusová arytmie	

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek léčivého přípravku				
	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo <sup>a</sup>
<b>Cévní poruchy</b>		hypertenze	hypotenze, ortostatická hypotenze	plicní embolie, žilní trombóza, návaly	ischemie
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		kašel, nazální kongesce	dyspnoe, faryngolaryngeální bolest, epistaxe	syndrom spánkové apnoe, plicní kongesce, kongesce dýchacích cest, šelesty, sípání	hyperventilace, aspirační pneumonie, dysfonie
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		bolest břicha, zvracení, nauzea, zácpa, průjem, dyspepsie, bolest zubů	břišní diskomfort, gastroenteritida, dysfagie, sucho v ústech, flatulence	pankreatitida, střevní obstrukce, otok jazyka, inkontinence stolice, fekalom, cheilitida	ileus
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		zvýšení aminotransferáz	zvýšení gama-glutamyltransferázy, zvýšení hladin jaterních enzymů		žloutenka
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			kopřivka, pruritus, vyrážka, alopecie, ekzém, suchá kůže, erytém, akné	poléková vyrážka, hyperkeratóza, seborrhoická dermatitida, lupý	Stevensův-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza, angioedém, změna zbarvení kůže
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		muskuloskeletální bolest, bolest zad, artralgie	zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, svalové spazmy, ztuhlost kloubů, svalová slabost	rhabdomyolýza, otok kloubů	abnormální držení těla

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek léčivého přípravku				
	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo <sup>a</sup>
Poruchy ledvin a močových cest			inkontinence moči, polakisurie, dysurie	retence moči	
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím					syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu		amenorea	erektální dysfunkce, porucha ejakulace, porucha menstruace <sup>e</sup> , gynekomastie, galaktorea, sexuální dysfunkce, bolest prsů	priapismus, prsní diskomfort, pocit plnosti prsů, zvětšení prsů, vaginální výtok	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		pyrexie, astenie, únava, reakce v místě injekce	otok obličeje, otok <sup>e</sup> , zvýšení tělesné teploty, abnormální chůze, bolest na hrudi, hrudní diskomfort, malátnost, indurace	hypotermie, zimnice, žízeň, abstinenční příznaky, absces v místě injekce, flegmóna (celulitida), cysta v místě injekce, hematoma v místě injekce	snížení tělesné teploty, nekróza v místě injekce, vřed v místě injekce
Poranění, otravy a procedurální komplikace			pád		

<sup>a</sup> Četnost nežádoucích účinků je označena jako „není známo“, protože nebyly pozorovány v klinických hodnoceních s paliperidon-palmitátem. Byly odvozeny buď ze spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh a četnost nebylo možné stanovit, nebo byly odvozeny z údajů z klinických hodnocení s risperidonem (jakékoli lékové formy) nebo perorálním paliperidonem a/nebo hlášení po uvedení přípravku na trh.

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

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

<sup>d</sup> V placebem kontrolovaných klinických hodnocení byl u pacientů léčených paliperidonem hlášen diabetes mellitus u 0,32 % pacientů oproti 0,39 % ve skupině s placebem. Celková incidence ze všech klinických hodnocení u všech subjektů léčených paliperidonem byla 0,65 %.

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

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

Paliperidon je aktivním metabolitem risperidonu, proto se profily nežádoucích účinků obou látek (včetně perorálních a injekčních lékových forem) prolínají.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Anafylaktické reakce*

Vzácně byly zaznamenány případy anafylaktické reakce po injekci paliperidonu, které byly hlášeny během postmarketingového sledování u pacientů, kteří dříve tolerovali perorální risperidon nebo perorální paliperidon (viz bod 4.4).

##### *Reakce v místě vpichu*

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem souvisejícím s místem vpichu byla bolest. Většina těchto účinků byla hlášena jako lehké až středně těžké. Hodnocení bolesti v místě vpichu u pacientů prováděné pomocí vizuální analogové škály vykazovalo tendenci poklesu četnosti a intenzity bolesti v čase ve všech klinických hodnoceních s paliperidonem fáze 2 a 3. Injekce do deltového svalu byly vnímány jako mírně bolestivější než injekce podávané do gluteálního svalu. Ostatní reakce v místě vpichu měly většinou mírnou intenzitu a zahrnovaly induraci (časté), svědění (méně časté) a tvorbu uzlíků (vzácné).

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

EPS zahrnuje souhrnnou analýzu následujících termínů: parkinsonismus (zahrnuje hypersekreci slin, muskuloskeletální ztuhlost, parkinsonismus, slinění, rigiditu „ozubeného kola“, bradykinezi, hypokinezi, maskovitý obličej, svalové napětí, akinezi, ztuhlost šíje, svalovou rigiditu, parkinsonickou chůzi, abnormální glabellární reflex, parkinsonický klidový tremor); akatizie (zahrnuje akatizii, neklid, hyperkinezi a syndrom neklidných nohou); dyskineze (dyskineze, svalové záškuby, choreoatetóza, atetóza a myoklonus); dystonie (zahrnuje dystonii, hypertonii, tortikolis, mimovolní svalové stahy, svalové kontraktury, blefarospasmus, okulogyrie, paralýzu jazyka, spasmus obličej, laryngospasmus, myotonii, opistotonus, orofaryngeální spasmus, pleurotonus, spasmus jazyka a trismus) a tremor. Je nutno si uvědomit, že bylo zahrnuto širší spektrum příznaků, které nemusejí mít nutně extrapyramidový původ.

##### *Zvýšení tělesné hmotnosti*

Ve 13týdenním klinickém hodnocení zahrnujícím úvodní dávkování 150 mg část subjektů s abnormálním zvýšením tělesné hmotnosti  $\geq 7\%$  vykazovala trend související s dávkou, kdy incidence ve skupině užívající placebo byla 5 % ve srovnání s incidencí 6 % ve skupině s paliperidonem 25 mg, 8 % ve skupině s paliperidonem 100 mg a 13 % ve skupině s paliperidonem 150 mg.

V průběhu 33týdenního, nezaslepeného přechodového/udržovacího období dlouhodobého klinického hodnocení prevence recidivy toto kritérium (nárůst tělesné hmotnosti  $\geq 7\%$  od fáze dvojitěho zaslepení k cílovému parametru) splnilo 12 % subjektů léčených paliperidonem; průměrná hodnota změny tělesné hmotnosti vzhledem k výchozí hodnotě nezaslepeného období byla +0,7 (4,79) kg.

##### *Hyperprolaktinemie*

Při klinických hodnoceních bylo pozorováno zvýšení mediánu sérového prolaktinu u subjektů obou pohlaví užívajících paliperidon. Nežádoucí účinky, které mohou naznačovat zvýšení hladin prolaktinu

(např. amenorea, galaktorea, menstruační poruchy, gynekomastie), byly hlášeny celkem u < 1 % pacientů.

#### Skupinové účinky

Během léčby antipsychotiky se mohou vyskytnout prodloužení intervalu QT, komorové arytmie (fibrilace komor, komorová tachykardie), náhlá neobjasněná smrt, srdeční zástava a torsade de pointes.

U antipsychotik byly hlášeny případy žilní trombembolie, včetně plicní embolie a případů hluboké žilní trombózy (frekvence není známa).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

[sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

Všeobecně jsou očekávané známky a příznaky důsledkem vystupňování známých farmakologických účinků paliperidonu, tj. ospalosti a sedace, tachykardie a hypotenze, prodloužení intervalu QT a extrapyramidových symptomů. Torsade de pointes a fibrilace komor byly hlášeny při předávkování perorálně podávaným paliperidonem. V případě akutního předávkování je nutné vzít v úvahu možnost zahrnutí více léčivých přípravků.

### Léčba předávkování

Při stanovování potřeb léčby a uzdravení je zapotřebí přihlížet k prodlouženému uvolňování léčivého přípravku a k dlouhému poločasu vylučování paliperidonu. Specifické antidotum paliperidonu není k dispozici. Je nutno provádět celková podpurná opatření, tj. zajištění a udržování průchodnosti dýchacích cest a zajištění odpovídající oxygenace a ventilace.

Okamžitě je třeba zahájit monitorování srdečních funkcí, včetně kontinuálního sledování elektrocardiogramu z důvodu možných arytmií. Hypotenze a cirkulační kolaps se má léčit odpovídajícím způsobem, jako je intravenózní podání tekutin a/nebo sympatomimetik. V případě závažných extrapyramidových symptomů se mají podávat anticholinergika. Pečlivé sledování a monitorování má pokračovat až do pacientova uzdravení.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

Přípravek Mopetia obsahuje racemickou směs (+) a (-) paliperidonu.

### Mechanismus účinku

Paliperidon je selektivní blokátor monoaminových účinků, jehož farmakologické vlastnosti jsou odlišné od tradičních neuroleptik. Paliperidon se silně váže na serotonergní 5-HT<sub>2</sub> receptory a dopaminergní D<sub>2</sub> receptory. Paliperidon také blokuje alfa 1-adrenergní receptory a v menším rozsahu rovněž H<sub>1</sub>-histaminergní a alfa 2-adrenergní receptory. Farmakologická účinnost (+) a (-) enantiomerů paliperidonu je kvalitativně i kvantitativně podobná.

Paliperidon se neváže na cholinergní receptory. Přestože je paliperidon silným D<sub>2</sub>-antagonistou, o kterých se předpokládá, že zmírňují pozitivní příznaky schizofrenie, působí méně katalepticky a snižuje motorické funkce v menším rozsahu než tradiční neuroleptika. Dominující centrální serotoninový antagonismus může snížit tendenci paliperidonu vyvolat extrapyramidové nežádoucí účinky.

### Klinická účinnost

#### *Akutní léčba schizofrenie*

Účinnost paliperidonu při akutní léčbě schizofrenie byla stanovena ve čtyřech krátkodobých (jednom 9týdenním a třech 13týdenních) dvojitě zaslepených, randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických hodnoceních s fixními dávkami u dospělých pacientů s akutní recidivou, kteří splnili kritéria DSM-IV pro schizofrenii. Fixní dávky paliperidonu byly při těchto klinických hodnoceních podávány 1., 8. a 36. den v 9týdenním klinickém hodnocení a v 13týdenních klinických hodnoceních navíc 64. den. Při akutní léčbě schizofrenie paliperidonom nebyla potřeba žádná další perorální suplementace antipsychotiky. Primární cílový parametr účinnosti byl definován jako snížení celkového skóre na stupnici pozitivních a negativních syndromů (PANSS), jak je uvedeno v následující tabulce. PANSS je validovaný, vícepoložkový inventář obsahující pět faktorů pro hodnocení pozitivních příznaků, negativních příznaků, dezorganizovaného myšlení, nekontrolované hostility/vzrušení a úzkosti/deprese. Fungování bylo hodnoceno pomocí stupnice osobní a sociální dovednosti (personal and social performance, PSP). PSP je validovaná stupnice určená pro hodnocení klinickým lékařem, která slouží k měření osobního a sociálního fungování ve čtyřech oblastech: společensky užitečné činnosti (práce a studium), osobní a společenské vztahy, sebeobsluha a rušivé a agresivní chování.

Ve 13týdenním klinickém hodnocení (n = 636) porovnávajícím tři fixní dávky paliperidonu (úvodní injekce v dávce 150 mg do deltového svalu, po které následovaly tři dávky do gluteálního nebo deltového svalu buď 25 mg/4 týdny, 100 mg/4 týdny nebo 150 mg/4 týdny) s placebem vykázaly všechny tři dávky paliperidonu superioritu v porovnání s placebem při zvyšování celkového skóre PANSS. V tomto klinickém hodnocení byla u léčebné skupiny 100 mg/4 týdny a 150 mg/4 týdny, avšak nikoliv u skupiny 25 mg/4 týdny prokázána statistická superiorita v porovnání s placebem v rámci skóre PSP. Tyto výsledky potvrzují účinnost během celého trvání léčby a zlepšení hodnoty PANSS, které bylo pozorováno již 4. den s významným oddělením od placebo ve skupinách s dávkami 25 mg a 150 mg paliperidonu do 8. dne.

Výsledky dalších klinických hodnocení poskytly statisticky významné výsledky ve prospěch paliperidonu s výjimkou 50mg dávky v jednom klinickém hodnocení (viz tabulka níže).

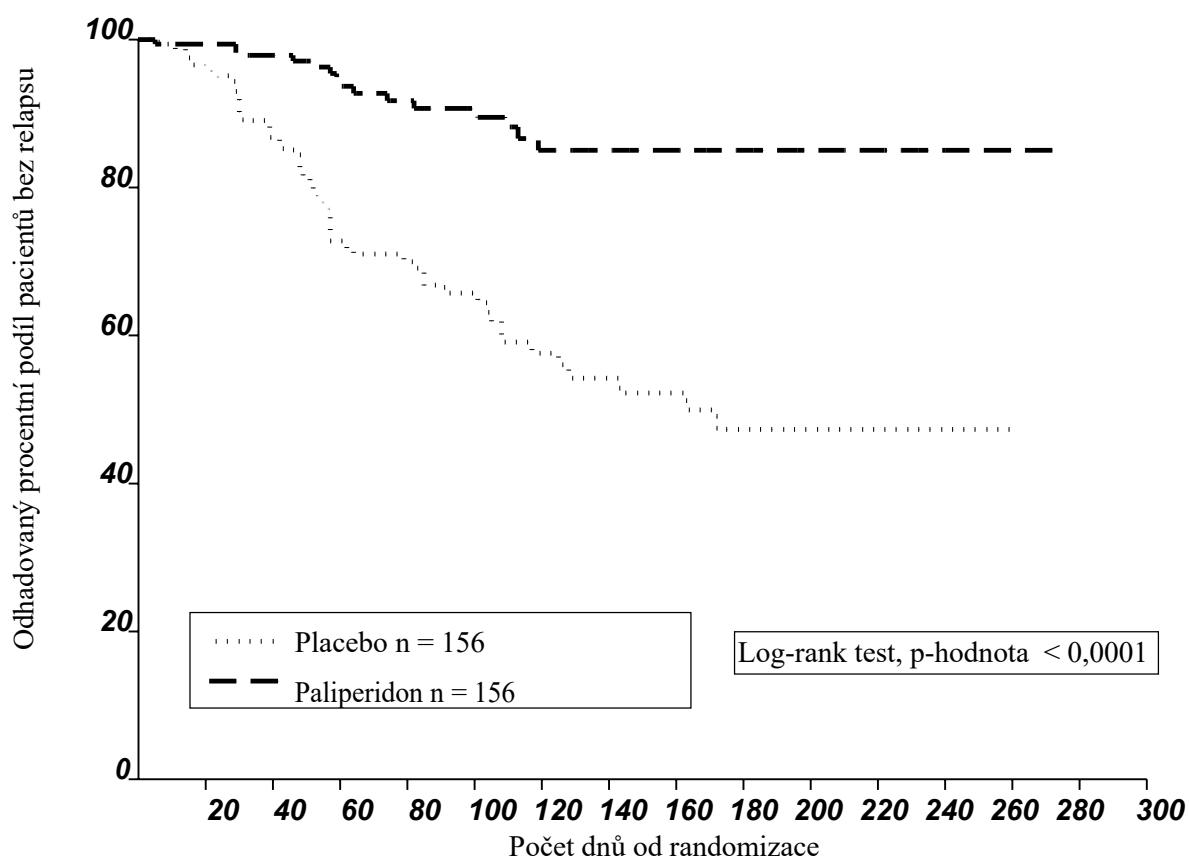
Celkové skóre stupnice pro pozitivní a negativní syndromy schizofrenie (PANSS) – Změna od výchozích hodnot k cílové hodnotě – LOCF v hodnoceních R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 a R092670-PSY-3007: Soubor pro primární analýzu účinnosti					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Průměrná výchozí hodnota	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70),
Průměrná hodnota změny	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
p-hodnota (vs. placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001

<b>R092670-PSY-3003</b>	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Průměrná výchozí hodnota	92,4 (12,55)	--	89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Průměrná hodnota změny	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
p-hodnota (vs. placebo)	--	--	0,193	0,019	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Průměrná výchozí hodnota (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	--
Průměrná hodnota změny	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
	--	0,015	0,017	< 0,001	--
<b>R092670-SCH-201</b>	n = 66		n = 63	n = 68	
Průměrná výchozí hodnota (SD)	87,8 (13,90)	--	88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	--
Průměrná hodnota změny (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
p-hodnota (vs. placebo)	--	--	0,001	< 0,0001	--

\* U hodnocení R092670-PSY-3007 byla všem pacientům ve skupinách léčených paliperidonem podána 1. den úvodní dávka 150 mg, po které následovala předepsaná dávka.  
Poznámka: Negativní změna skóre signalizuje zlepšení.

#### *Udržovací léčba příznaků a oddálení relapsu schizofrenie*

Účinnost paliperidonu při udržovací léčbě projevů a oddálení relapsu schizofrenie byla stanovena pomocí dlouhodobějšího, placebem kontrolovaného, dvojitě zaslepeného klinického hodnocení s flexibilní dávkou, kterého se účastnilo 849 dospělých subjektů v produktivním věku splňujících kritéria DSM-IV pro schizofrenii. Toto klinické hodnocení zahrnovalo 33týdenní období nezaslepené akutní léčby a stabilizace, po kterém následovaly randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované období pro sledování relapsu a 52týdenní nezaslepená extenze. V tomto klinickém hodnocení byl paliperidon podáván měsíčně v dávkách 25, 50, 75 a 100 mg. Dávka 75 mg byla povolena pouze pro 52týdenní nezaslepenou extenzi. Subjekty na počátku užívaly flexibilní dávky (25–100 mg) paliperidonu během 9týdenního přechodového období, po kterém následovalo 24týdenní udržovací období, kdy se u subjektů vyžadovalo skóre PANSS  $\leq 75$ . Úpravy dávkování byly povoleny pouze během prvních 12 týdnů udržovacího období. Celkem 410 stabilizovaných pacientů bylo randomizováno buď do skupiny s paliperidonem (medián doby trvání 171 dnů [rozmezí 1 až 407 dnů]), nebo do skupiny s placebem (medián doby trvání 105 dnů [rozmezí 8 až 441 dnů]), a to až do doby, než se u nich objevily příznaky relapsu schizofrenie v dvojitě zaslepeném období s proměnlivým trváním. Klinické hodnocení bylo ukončeno předčasně z důvodu účinnosti, neboť byla prokázána významně delší doba do relapsu ( $p < 0,0001$ , obrázek 1) u pacientů léčených paliperidonem ve srovnání s placebem (poměr rizik = 4,32; 95% CI: 2,4–7,7).



**Obrázek 1:** Kaplanův-Meierův graf doby do relapsu – Interim analýza (soubor ITT (intent-to-treat) pro interim analýzu)

### Pediatrická populace

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce a distribuce

Paliperidon-palmitát je prolečivo paliperidonu, ester kyseliny palmitové. Vzhledem k mimořádně nízké rozpustnosti ve vodě se po intramuskulárním injekčním podání paliperidon-palmitát pomalu rozpouští a poté je hydrolyzován na paliperidon a absorbován do systémového oběhu. Po intramuskulárním podání jednorázové dávky se plazmatické koncentrace paliperidonu postupně zvyšují a maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo s mediánem času  $T_{max}$  13 dnů. Uvolňování léčivé látky začíná již 1. den a trvá nejméně 4 měsíce.

Po intramuskulárním podání jednorázových dávek (25–150 mg) do deltového svalu byla pozorována průměrně o 28 % vyšší hodnota  $C_{max}$  ve srovnání s injekčním podáním do gluteálního svalu. Dvě inicializační intramuskulární podání 150 mg 1. dne a 100 mg 8. dne do deltového svalu pomáhají rychle dosáhnout terapeutických koncentrací. Profil uvolňování a režim dávkování paliperidonu zaručuje setrvalé terapeutické koncentrace. Celková expozice paliperidonu po podání byla úměrná dávce v dávkovém rozmezí 25–150 mg a méně úměrná dávce pro  $C_{max}$  při dávkách překračujících 50 mg. Průměrná hodnota poměru mezi maximální/minimální koncentrací v ustáleném stavu pro dávku 100 mg paliperidonu byla 1,8 po podání do gluteálního svalu a 2,2 po podání do deltového

svalu. Medián zdánlivého poločasu paliperidonu po podání v dávkovém rozmezí 25–150 mg se pohyboval mezi 25 a 49 dny.

Absolutní biologická dostupnost paliperidon-palmitátu po podání paliperidonu je 100 %.

Po podání paliperidon-palmitátu se vzájemně přeměňují (+) a (-) enantiomery paliperidonu a je dosaženo poměru AUC (+) k (-) přibližně 1,6–1,8.

Vazba na plazmatické bílkoviny racemického paliperidonu je 74 %.

#### Biotransformace a eliminace

Týden po podání jednorázové perorální dávky 1 mg <sup>14</sup>C-paliperidonu s okamžitým uvolňováním bylo vyloučeno 59 % podané dávky v nezměněné formě do moče, což ukazuje na to, že paliperidon není výrazně metabolizován játry. Přibližně 80 % z podané radioaktivity bylo nalezeno v moči a 11 % ve stolici. *In vivo* byly identifikovány čtyři způsoby metabolismu, ale žádný neznamenal více než 6,5 % z podané dávky: dealkylace, hydroxylace, dehydrogenace a štěpení benzisoxazolu. I když studie *in vitro* naznačovaly úlohu CYP2D6 a CYP3A4 v metabolismu paliperidonu, nebyly získány žádné důkazy *in vivo*, že se tyto izoenzymy významně podílejí na metabolismu paliperidonu. Populační farmakokinetické analýzy neprokázaly znatelný rozdíl zdánlivé clearance perorálně podaného paliperidonu mezi rychlými a pomalými metabolizátory substrátů CYP2D6. Ve studiích *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy bylo prokázáno, že paliperidon neinhibuje významným způsobem metabolismus přípravků, které jsou metabolizovány izoenzymy cytochromu P450, zahrnujícími CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a CYP3A5.

Studie *in vitro* prokázaly, že paliperidon je substrátem P-glykoproteinu a ve vysokých koncentracích je jeho slabým inhibitorem. Údaje *in vivo* nejsou k dispozici a klinický význam není znám.

#### Porovnání injekčního paliperidon-palmitátu s dlouhodobým účinkem s perorálním paliperidonem s prodlouženým uvolňováním.

Paliperidon ve formě injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním je koncipován tak, aby dodával paliperidon v průběhu jednoho měsíce, zatímco perorálně podávaný paliperidon s prodlouženým uvolňováním se podává každodenně. Zahajovací režim pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním (150 mg/100 mg do deltového svalu 1. dne/8. dne) je koncipován tak, aby bylo rychle dosaženo koncentrací paliperidonu v ustáleném stavu při zahajování léčby bez užívání perorální suplementace.

Obecně se celkové výchozí plazmatické hladiny při použití injekční suspenze paliperidonu s prodlouženým uvolňováním pohybovaly v rozsahu expozice, který byl pozorován u perorálně podávaného paliperidonu s prodlouženým uvolňováním v dávkách 6–12 mg. Prostřednictvím zahajovacího režimu injekční suspenze paliperidonu s prodlouženým uvolňováním bylo možno u pacientů zachovat hodnotu v rozmezí expozice, která platí pro perorálně podávaný paliperidon s prodlouženým uvolňováním v dávkách 6–12 mg, a to i ve dnech snížené koncentrace před podáním další dávky (8. den a 36. den). Vzhledem k rozdílu ve středních farmakokinetických profilech těchto dvou léčivých přípravků je při přímém srovnávání jejich farmakokinetických vlastností nezbytná zvýšená opatrnost.

#### Porucha funkce jater

Paliperidon není významně metabolizován v játrech. Ačkoliv nebyla injekční suspenze paliperidonu s prodlouženým uvolňováním hodnocena u pacientů s poruchou funkce jater, u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není požadována úprava dávkování. V klinickém hodnocení s perorálním paliperidonem u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a

Pugha) byly plazmatické koncentrace volného paliperidonu podobné jako u zdravých jedinců. Paliperidon nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s různými stupni funkce ledvin byla studována eliminace jednorázové perorální dávky paliperidonu ve formě 3mg tablety s prodlouženým uvolňováním. Vylučování paliperidonu klesalo se snižující se odhadovanou hodnotou clearance kreatininu. Celková clearance paliperidonu byla snížena průměrně o 32 % u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin ( $CrCl = 50$  až  $< 80$  ml/min), o 64 % u středně těžké poruchy funkce ledvin ( $CrCl = 30$  až  $< 50$  ml/min) a o 71 % u těžké poruchy funkce ledvin ( $CrCl = 10$  až  $< 30$  ml/min), což odpovídá průměrně 1,5-, 2,6-, resp. 4,8násobnému zvýšení expozice ( $AUC_{inf}$ ) ve srovnání se zdravými jedinci. Na základě omezeného počtu pozorování prováděných s injekční suspenzí paliperidonu s prodlouženým uvolňováním u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin a farmakokinetických simulací se doporučuje snížení dávky (viz bod 4.2).

#### Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza neprokázala žádné rozdíly ve farmakokinetice souvisejících s věkem.

#### Index tělesné hmotnosti (BMI)/tělesná hmotnost

Farmakokinetická hodnocení paliperidon-palmitátu prokázala poněkud nižší (10–20 %) plazmatické koncentrace paliperidonu u pacientů s nadváhou nebo u obézních pacientů ve srovnání s pacienty s normální tělesnou hmotností (viz bod 4.2).

#### Rasové rozdíly

Populační farmakokinetická analýza údajů z hodnocení perorálně podávaného paliperidonu neprokázala rasově závislé rozdíly ve farmakokinetice paliperidonu po podání injekční suspenze paliperidonu s prodlouženým uvolňováním.

#### Pohlaví

Mezi muži a ženami nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly.

#### Vliv kouření

Na základě studií *in vitro* s lidskými jaterními enzymy není paliperidon substrátem pro CYP1A2; kouření by proto nemělo mít vliv na farmakokinetiku paliperidonu. Vliv kouření na farmakokinetiku paliperidonu nebyl u injekční suspenze paliperidonu s prodlouženým uvolňováním studován. Populační farmakokinetická analýza založená na údajích získaných pro perorálně podávané tablety paliperidonu s prodlouženým uvolňováním prokázala mírné snížení expozice paliperidonu u kuřáků v porovnání s nekuřáky. Tento rozdíl se však nejeví jako klinicky významný.

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

Studie toxicity po opakovaném intramuskulárním injekčním podání paliperidon-palmitátu (1měsíční léková forma) a perorálním podání paliperidonu potkanům a psům prokázaly hlavně farmakologické účinky, jako je sedace, a účinky zprostředkované prolaktinem na mléčnou žlázu a genitálie. U zvířat, kterým byl podán paliperidon-palmitát, byla v místě vpichu intramuskulární injekce pozorována zánětlivá reakce. Příležitostně došlo k tvorbě abscesu.

Ve studiích reprodukční toxicity s perorálně podávaným risperidonem u potkanů, který je u potkanů a člověka rychle konvertován na paliperidon, bylo pozorováno snížení porodní hmotnosti a přežití mláďat. Při intramuskulárním podávání paliperidon-palmitátu březím potkanům až do nejvyšší dávky (160 mg/kg/den), což odpovídá 4,1násobku hladiny expozice u člověka při nejvyšší doporučené dávce 150 mg, nebyla pozorována embryotoxicita ani malformace. Ostatní antagonisté dopaminu, pokud jsou podávány březím zvířatům, měly negativní účinky na učení a motorický vývoj mláďat.

Paliperidon-palmitát ani paliperidon nebyly genotoxické. Ve studiích kancerogenity po perorálním podání risperidonu potkanům a myším bylo pozorováno zvýšení adenomů hypofýzy (myši), endokrinních adenomů pankreatu (potkani) a adenomů mléčné žlázy (oba zvířecí druhy). Kancerogenní potenciál paliperidon-palmitátu podávaného intramuskulárně byl hodnocen na potkanech. U samic potkanů došlo při dávce 10, 30 a 60 mg/kg/měsíc ke statisticky významnému zvýšení adenokarcinomů mléčné žlázy. U samců potkanů se prokázalo statisticky významné zvýšení adenomů a karcinomů mléčné žlázy při dávce 30 a 60 mg/kg/měsíc, což odpovídá 1,2- resp. 2,2násobku úrovně expozice při nejvyšší dávce 150 mg doporučené pro člověka. Tyto nádory mohou souviset s prodlouženým dopaminovým D2 antagonismem a hyperprolaktinemií. Význam nálezů těchto nádorů u hlodavců není z hlediska rizika pro člověka znám.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Polysorbát 20  
Makrogol 4000  
Monohydrát kyseliny citronové  
Hydrogenfosforečnan sodný  
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Roztok hydroxidu sodného (k úpravě pH)  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Chraňte před mrazem.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Předplněná injekční stříkačka (čiré sklo, třída I) s pístovou zátkou, zpětným uzávěrem a krytem hrotu (brombutylová pryž) s bezpečnostní jehlou velikosti 22G 1½ palce (38,1 × 0,72 mm) a bezpečnostní jehlou velikosti 23G 1 palec (25,4 × 0,64 mm).

Velikosti balení:

Balení obsahuje 1 předplněnou injekční stříkačku a 2 jehly.

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

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

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Mopetia 50 mg:	68/445/22-C
Mopetia 75 mg:	68/446/22-C
Mopetia 100 mg:	68/447/22-C
Mopetia 150 mg:	68/448/22-C

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

Datum první registrace: 19. 8. 2025

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

19. 8. 2025