

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xeplion 25 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon
Xeplion 50 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon
Xeplion 75 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon
Xeplion 100 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon
Xeplion 150 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

25 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon

Üks süstel sisaldab 39 mg paliperidoonpalmitaati 0,25 ml-s. See vastab 25 mg-le paliperidoonile (*paliperidonum*).

50 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon

Üks süstel sisaldab 78 mg paliperidoonpalmitaati 0,5 ml-s. See vastab 50 mg-le paliperidoonile (*paliperidonum*).

75 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon

Üks süstel sisaldab 117 mg paliperidoonpalmitaati 0,75 ml-s. See vastab 75 mg-le paliperidoonile (*paliperidonum*).

100 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon

Üks süstel sisaldab 156 mg paliperidoonpalmitaati 1 ml-s. See vastab 100 mg-le paliperidoonile (*paliperidonum*).

150 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon

Üks süstel sisaldab 234 mg paliperidoonpalmitaati 1,5 ml-s. See vastab 150 mg-le paliperidoonile (*paliperidonum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon.
Suspensioon on valge või hallikasvalge. Suspensiooni pH on neutraalne (ligikaudu 7,0).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xeplion on näidustatud skisofreenia säilitusraviks paliperidooni või risperidooni abil stabiliseeritud täiskasvanud patsientidel.

Valitud täiskasvanud skisofreeniaga patsientidel ja patsientidel, kes on varem allunud ravile suukaudse paliperidooni või risperidooniga, võib Xeplion'i kasutada eelneva stabiliseerimiseta suukaudse ravi abil, kui psühhootilised sümptomid on kerged kuni mõõdukad ning vajalik on pikaajaline süsteravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Xeplion-ravi soovitatakse alustada 150 mg annusega ravi esimesel päeval, millele järgneb 100 mg annus nädal hiljem (8. päeval); mõlemad annused manustatakse deltalihasesse, et saavutada kiiresti raviks vajalik ravimi kontsentratsioon (vt lõik 5.2). Kolmas annus manustatakse üks kuu pärast teist algannust. Igakuine soovituslik säilitusannus on 75 mg; mõnele patsiendile on vaja manustada väiksemaid või suuremaid annuseid, mis jäävad soovitatavalt vahemikku 25 kuni 150 mg vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele ja/või ravimi tõhususele. Ülekaalulised või rasvunud patsiendid võivad vajada vahemikku jäävate kõrgemate annuste manustamist (vt lõik 5.2). Teise alustusannuse järel võib igakuiseid säilitusannuseid manustada kas delta- või tuharalihasesse.

Säilitusannust võib igakuiselt kohandada. Annuse kohandamisel tuleks arvestada Xeplion'i toimeainet prolongeeritult vabastava omadusega (vt lõik 5.2), kuna säilitusannuste täielik mõju ei pruugi avalduda mitu kuud.

Üleminek suukaudselt toimeainet prolongeeritult vabastavalt paliperidoonilt või suukaudselt risperidoonilt Xeplion'ile

Xeplion'iga ravi tuleb alustada ülaltoodud lõigu 4.2 alguses kirjeldatud viisil. Xeplion'i igakuise säilitusraviga saab patsientidel, kes eelnevalt on stabiliseeritud paliperidooni toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide erinevate annustega, saavutada tasakaaluseisundis sarnase paliperidooni kontsentratsiooni. Xeplion'i säilitusannused, mis on vajalikud tasakaaluseisundis sarnase kontsentratsiooni saavutamiseks, on järgmised:

| Paliperidooni toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja Xeplion'i annused, mis on vajalikud tasakaaluseisundis sarnase paliperidooni kontsentratsiooni saavutamiseks säilitusravi ajal | |
|--|------------------------|
| Eelnev paliperidooni toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide annus | Xeplion'i süste |
| 3 mg ööpäevas | 25...50 mg kuus |
| 6 mg ööpäevas | 75 mg kuus |
| 9 mg ööpäevas | 100 mg kuus |
| 12 mg ööpäevas | 150 mg kuus |

Eelmise ravi suukaudse paliperidooni või suukaudse risperidooniga võib Xeplion'iga ravi alustamisel katkestada. Mõnel patsiendil võib olla kasu annuse järk-järgulisest vähendamisest. Mõnel patsiendil, kes viiakse üle suurematelt paliperidooni suukaudsetelt annustelt (nt 9...12 mg ööpäevas) Xeplion'i tuharalihasesse süstimisele, võib esimese 6 kuu jooksul pärast üleminekut olla ravimi kontsentratsioon plasmas väiksem. Seetõttu võib alternatiivse võimalusena kaaluda ravimi süstimist deltalihasesse esimese 6 kuu jooksul.

Üleminek risperidooni pikatoimeliselt süstelt Xeplion'ile

Patsientide üleviimisel risperidooni pikatoimelistelt süstetelt alustage järgmise plaanipärase süsti asemel Xeplion-ravi. Xeplion'i manustamist peaks seejärel jätkama ühekuuliste intervallidega. Ühenädalane ravi alustamise annustamisrežiim, sh intramuskulaarsed süsted (vastavalt 1. ja 8. päeval), mida kirjeldatakse ülaltoodud lõigus 4.2, ei ole nõutavad. Patsiendid, keda on varem stabiliseeritud risperidooni pikatoimeliste süstete erinevate annustega, võivad saavutada Xeplion'i igakuiste annustega tehtava säilitusravi kestel sarnase paliperidooni toime, nagu näidatud järgnevalt.

| Risperidooni pikatoimelise süste ja Xeplion'i annused, mis on vajalikud tasakaaluseisundis sarnase paliperidooni kontsentratsiooni saavutamiseks | |
|---|------------------------|
| Eelmine risperidooni pikatoimelise süste annus | Xeplion'i süste |
| 25 mg iga 2 nädala järel | 50 mg kuus |
| 37,5 mg iga 2 nädala järel | 75 mg kuus |
| 50 mg iga 2 nädala järel | 100 mg kuus |

Antipsühhootiliste ravimite manustamise lõpetamine peab toimuma vastavalt informatsioonile ravimi määramise kohta. Kui Xeplion'i manustamine katkestatakse, tuleb arvestada selle toimeainet prolongeeritult vabastava omadusega. Perioodiliselt tuleb uuesti hinnata jätkuvate olemasolevate ekstrapüramidaalsete sümptomite (EPS) ravi vajadust.

Vahelejäänud annused

Annuste vahelejäämise vältimine

Xeplion-ravi teine alustusannus tuleks soovitatavalt anda nädal pärast esimest annust. Annuse vahelejäämise vältimiseks võib patsientidele teise annuse manustada 4 päeva enne või pärast ühenädalast (8. päeva) ajapunkti. Sellega sarnaselt soovitatakse kolmas ja alustusrežiimile järgnevad süsted teha iga kuu. Igakuise annuse vahelejäämise vältimiseks võib patsiente süstida kuni 7 päeva enne või pärast igakuist ajapunkti.

Kui teise Xeplion'i süste tegemise kuupäev (8. päev ± 4 päeva) jääb vahele, sõltub soovitatav taasalustamine patsiendi esimesest süstimisest möödunud aja pikkusest.

Vahelejäänud teine alustusannus (vähem kui 4 nädalat esimesest süstest)

Kui esimesest süstest on möödunud vähem kui 4 nädalat, tuleks patsiendile niipea kui võimalik manustada deltalihasesse teine, 100 mg süste. Kolmas, 75 mg Xeplion'i süste tuleks kas delta- või tuharalihasesse manustada 5 nädalat pärast esimest sütet (hoolimata teise süste ajastusest). Pärast seda tuleks järgida normaalset igakuist süstimistsükli, süstides kas delta- või tuharalihasesse 25 mg kuni 150 mg lahust vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele ja/või ravimi tõhususele.

Vahelejäänud teine alustusannus (4...7 nädalat esimesest süstest)

Kui esimesest Xeplion'i süstest on möödunud 4 kuni 7 nädalat, jätkake annustamist kahe 100 mg süstega järgmisel viisil:

1. süste deltalihasesse niipea kui võimalik
2. ühe nädala pärast teine süste deltalihasesse
3. normaalse igakuise süstimistsükliga jätkamine, süstides kas delta- või tuharalihasesse 25 mg kuni 150 mg lahust vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele ja/või ravimi tõhususele.

Vahelejäänud teine alustusannus (rohkem kui 7 nädalat esimesest süstest)

Kui esimesest Xeplion'i süstest on möödunud rohkem kui 7 nädalat, alustage annustamist eespool Xeplion-ravi esialgse soovitusliku alustamise puhul kirjeldatud viisil.

Vahelejäänud igakuine säilitusannus (1 kuu kuni 6 nädalat)

Pärast alustamist tuleks Xeplion'i soovitatavalt süstida kord kuus. Kui viimasest süstest on möödunud vähem kui 6 nädalat, tuleks eelnevalt stabiliseeritud annus manustada niipea kui võimalik ja jätkata süstimist ühe kuu tagant.

Vahelejäänud igakuine säilitusannus (üle 6 nädala kuni 6 kuud)

Kui viimasest Xeplion'i süstest on möödunud vähem kui 6 nädalat, soovitatakse teha järgmist.

25 kuni 100 mg annustega stabiliseeritud patsientide puhul

1. süste deltalihasesse niipea kui võimalik sama annusega, millega patsienti varem stabiliseeriti;
2. ühe nädala pärast (8. päeval) teine süste deltalihasesse (sama annus);
3. normaalse igakuise süstimistsükliga jätkamine, süstides kas delta- või tuharalihasesse 25 mg kuni 150 mg lahust vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele ja/või ravimi tõhususele.

150 mg annusega stabiliseeritud patsientide puhul

1. süste deltalihasesse niipea kui võimalik 100 mg annusega;
2. ühe nädala pärast (8. päeval) teine 100 mg annusega süste deltalihasesse;
3. normaalse igakuise süstimistsükliga jätkamine, süstides kas delta- või tuharalihasesse 25 mg kuni 150 mg lahust vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele ja/või ravimi tõhususele.

Vahelejäänud igakuine säilitusannus (rohkem kui 6 kuud)

Kui viimasest Xeplion'i süstest on möödunud rohkem kui 6 kuud, alustage annustamist eespool Xeplion-ravi esialgse soovitusliku alustamise puhul kirjeldatud viisil.

Eripopulatsioonid

Eakad

Ravimi efektiivsus ja ohutus üle 65-aastastel eakatel pole tõestatud.

Üldiselt kehtib normaalse neerude talitlusega vanemaealistele patsientidele sama Xeplion'i soovituslik annus mis normaalse neerude talitlusega nooremaelistele täiskasvanud patsientidele. Sellegipoolest võib olla vaja annust kohandada, kuna vanemaealiste patsientide neerude talitus võib olla vähenenud (vt annustamissoovitusi neerukahjustusega patsientidele alltoodud lõigust Neerukahjustus).

Neerukahjustus

Xeplion'i ei ole neerukahjustusega patsientidel süstemaatiliselt uuritud (vt lõik 5.2). Kerge neerukahjustusega patsientide puhul (kreatiniini kliirens ≥ 50 kuni < 80 ml/min) soovitatakse Xeplion-ravi alustada 100 mg annusega ravi esimesel päeval, millele järgneb 75 mg annus nädal hiljem; mõlemad annused manustatakse deltalihasesse. Soovituslik igakuine säilitusannus on 50 mg vahemikuga 25 kuni 100 mg vastavalt patsiendi taluvusele ja/või ravimi tõhususele.

Xeplion'i ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 50 ml/min) (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Vastavalt suukaudse paliperidooniga saadud kogemusele ei ole kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientide puhul annuse kohandamine nõutav. Kuna paliperidooni ei ole raske maksakahjustusega patsientidel uuritud, on soovitatav selliste patsientide puhul ettevaatlik olla (vt lõik 5.2).

Lapsed

Xeplion'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta pole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Xeplion on mõeldud ainult lihasesse manustamiseks. Seda ei tohi manustada ühegi teise manustamistee kaudu. Seda tuleb süstida aeglaselt sügavale delta- või tuharalihasesse. Iga süste peab manustama tervishoiutöötaja. Manustamine peab toimuma ühe süstega. Annust ei tohi jagada mitmeks süsteks.

Kõik 1. ja 8. päeva alustusannused tuleb ravikontsentratsioonide kiireks saavutamiseks deltalihasesse manustada (vt lõik 5.2). Teise alustusannuse järel võib igakuiseid säilitusannuseid manustada kas delta- või tuharalihasesse. Kui süstekoht on valulik ja tekitab talumatut ebamugavustunnet, tuleks kaaluda deltalihase asemel tuharalihasesse (ja vastupidi) süstimist (vt lõik 4.8). Samuti on soovitatav süstida vaheldumisi vasakule ja paremale poole (vt all).

Xeplion'i kasutus- ja käsitlemisjuhendit vt pakendi infolehte (meditsiini- ja tervishoiutöötajatele mõeldud info).

Manustamine deltalihasesse

Soovitatava nõela suuruse, mida Xeplion'i esialgseks ja säilitavaks manustamiseks deltalihasesse kasutada, määrab patsiendi kaal. Patsientidel, kelle kaal on ≥ 90 kg, soovitatakse kasutada 1½-tollist nõela suurusega 22 (38,1 mm x 0,72 mm). Patsientidel, kelle kaal on < 90 kg, soovitatakse kasutada 1-tollist nõela suurusega 23 (25,4 mm x 0,64 mm). Deltalihase süstete puhul tuleks süstida vaheldumisi kahte deltalihasesse.

Manustamine tuharalihasesse

Soovitatava suurusega nõi Xeplion'i säilitusannuse manustamiseks tuharalihasesse on 1½-tolline nõi suurusega 22 (38,1 mm x 0,72 mm). Ravimit tuleks manustada tuharalihase piirkonna ülemisse välimisse neljandikku. Tuharalihase süstide puhul tuleks süstida vaheldumisi kahte tuharalihasesse.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, risperidooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kasutamine patsientidel, kes on tõsiselt erutatud või raskes psühhootilises seisundis

Xeplion'i ei tohiks kasutada tõsise erutuse ega raske psühhootilise seisundi ohjeldamiseks, mille puhul on õigustatud kohene sümptomite kontroll.

QT intervall

Tuleks olla ettevaatlik paliperidooni väljakirjutamisel teadaolevalt südame-veresoonkonna haigusi põdevatele patsientidele või patsientidele, kelle perekonnas on esinenud QT pikenedust, ning samuti koos teiste ravimpreparaatidega kasutamisel, mis pikendavad arvatavasti QT intervalli.

Maliigne neuroleptiline sündroom

Paliperidooni kasutamisel on teatatud maliigse neuroleptilise sündroomi (NMS) esinemisest, mida iseloomustavad hüpertermia, lihasjäikus, autonoomne ebastabiilsus, vahelduv teadvus ja kõrged kreatiin-fosfokinaasi tasemed seerumis. Täiendavate kliiniliste tunnuste hulka võivad kuuluda müoglobiinuuria (rabdomüolüüs) ja akuutne neerupuudulikkus. Kui patsiendil tekivad NMS-ile viitavad tunnused või sümptomid, tuleks paliperidooni manustamine katkestada.

Tardiivne düskineesia/ekstrapüramidaalsümptomid

Dopamiini retseptori antagonistlike omadustega ravimpreparaate on seostatud tardiivse düskineesia induktsiooniga, mida iseloomustab valdavalt keele ja/või näo rütmiline tahtmatu liikumine. Tardiivse düskineesia tunnuste ja sümptomite ilmnemisel tuleks kaaluda kõikide antipsühhootikumide, sh paliperidooni manustamise katkestamist.

Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes saavad samaaegselt nii psühhostimulante (nt metüülfenidaat) kui ka paliperidooni, sest ühe või mõlema ravimi annuste kohandamisel võivad tekkida ekstrapüramidaalsümptomid. Soovitatav on järk-järgult lõpetada ravi stimulantiga (vt lõik 4.5).

Leukopeenia, neutropeenia ja agranulotsütoos

Xeplion'i kasutamisel on teatatud leukopeeniast, neutropeeniast ja agranulotsütoosist. Turuletulekujärgse järelevalve jooksul on agranulotsütoosist teatatud väga harva (< 1/10 000 patsiendist). Patsiente, kellel on anamneesis esinenud kliiniliselt olulist valgete vereliblede (WBC) vähesust või ravimite poolt põhjustatud leukopeeniat/neutropeeniat, tuleb mõne esimese ravikuu jooksul jälgida ning kaaluda Xeplion-ravi lõpetamist, kui ilmnevad kliiniliselt olulise WBC languse esimesed nähud, millel puuduvad muud põhjuslikud tegurid. Kliiniliselt olulise neutropeeniaga patsiente tuleb hoolikalt jälgida palaviku ja muude infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning selliste sümptomite ilmnemisel koheselt ravida. Raskekujulise neutropeeniaga (neutrofiilide absoluutne arv < 1 x 10⁹/l) patsientidel tuleb Xeplion-ravi lõpetada ning nende WBC väärtusi tuleb kuni normaliseerumiseni jälgida.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Turuletulekujärgsel perioodil on harvadel juhtudel teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest patsientidel, kes varem talusid suukaudset risperidooni või suukaudset paliperidooni (vt lõigud 4.1 ja 4.8).

Ülitundlikkusreaktsiooni ilmnemisel lõpetada Xeplion'i kasutamine; rakendada üldisi toetavaid meetmeid vastavalt kliinilisele vajadusele ja jälgida patsienti kuni nähtude ja sümptomite taandumiseni (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Hüperglükeemia ja melliitdiabeet

Paliperidoonravi ajal on teatatud hüperglükeemiast, melliitdiabeedi tekkest ja olemasoleva diabeedi ägenemisest, kaasa arvatud diabeetilisest koomast ja ketoatsidoosist. Soovitatav on sobiv kliiniline jälgimine vastavalt kehtivatele antipsühhootikumide kasutamise juhiste. Xeplion'iga ravi saavaid patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia sümptomite suhtes (nt polüdipsia, polüuuria, polüfaagia ja nõrkus) ning melliitdiabeediga patsiente tuleb regulaarselt kontrollida glükeemilise kontrolli halvenemise suhtes.

Kehakaalu suurenemine

Xeplion'i kasutamisel on teatatud olulisest kehakaalu suurenemisest. Kehakaalu tuleb regulaarselt kontrollida.

Kasutamine prolaktiinsõltuvate kasvajatega patsientidel

Koekultuuri uuringute tulemused väidavad, et prolaktiin võib stimuleerida inimesel rinnakasvaja rakkude kasvu. Kuigi kliinilised ja epidemioloogilised uuringud ei ole hüperprolaktineemiat seni selgelt antipsühhootikumide manustamisega seostanud, on soovitatav asjakohase anamneesiga patsientide puhul ettevaatlik olla. Paliperidooni tuleks kasutada ettevaatusega patsientidel, kelle olemasolev kasvaja võib olla prolaktiinsõltuv.

Ortostaatiline hüpotensioon

Paliperidoon võib oma alfa-blokeeriva toime tõttu mõnel patsiendil ortostaatilist hüpotensiooni tekitada.

Suukaudsete toimeainet prolungeeritult vabastavate paliperidoonitablettidega (3, 6, 9 ja 12 mg) tehtud platseeboga kontrollitud 6-nädalase fikseeritud annusega kolme uuringu ühendatud andmete alusel teatati 2,5%-l suukaudse paliperidooniga ravitud katsealustel esinenud ortostaatilisest hüpotensioonist 0,8% platseeboga ravitud katsealustega võrreldes. Tuleks olla ettevaatlik Xeplion'i kasutamisel patsientidel, kellel esineb teadaolevalt südame-veresoonkonna haigusi (nt südamepuudulikkus, müokardi infarkt või isheemia, südame juhtehäired), ajuveresoonkonna haigusi või seisundeid, mille tõttu on patsiendil kalduvus hüpotensiooni tekkeks (nt vedelikukaotus ja hüpovoleemia).

Krambid

Xeplion'i tuleks kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on esinenud krambihooge või muid seisundeid, mis võivad krambiläve madalamaks muuta.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel on paliperidooni kontsentratsioonid vereplasmas suurenenud ja seega on soovitatav kerge neerukahjustusega patsientide annust kohandada. Xeplion'i ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 50 ml/min) (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksakahjustus

Andmed raske maksakahjustusega patsientide kohta puuduvad (Child-Pugh' klass C). Paliperidooni kasutamisel sellistel patsientidel on soovitatav ettevaatlik olla.

Vanemaealised dementsust põdevad patsiendid

Xeplion'i ei ole uuritud vanemaealistel dementsust põdevatel patsientidel. Xeplion'i tuleb kasutada ettevaatusega dementsust põdevatel eakatel insuldi riskiteguritega patsientidel.

Allpool kirjeldatud kogemust risperidooniga peetakse kehtivaks ka paliperidooni puhul.

Üldine suremus

17 kontrollitud kliinilise uuringu metaanalüüsis oli vanemaealistel dementsust põdevatel patsientidel, keda raviti muude ebatüüpiliste antipsühhootikumidega, kaasa arvatud risperidoon, aripiprasool, olansapiin ja kvetiapiin, võrreldes platseebot tarbinutega suurenenud suremuse risk. Risperidooniga ravitute seas oli suremus 4% võrreldes 3,1%-ga platseebo puhul.

Ajuveresoonkonna kõrvaltoimed

Platseeboga kontrollitud randomiseeritud kliinilistes uuringutes dementsust põdeval populatsioonis täheldati mõne ebatüüpilise antipsühhootikumi, sh risperidooni, aripiprasooli ja olansapiini kasutamisel ligikaudu 3 korda suuremat ajuveresoonkonna kõrvaltoimete riski. Selle suurenenud riski mehhanism on teadmata.

Parkinsoni tõbi ja Lewy kehadega dementsus

Arstid peaksid kaaluma Parkinsoni tõbe ja Lewy kehadega dementsust (DLB) põdevatele patsientidele Xeplion'i välja kirjutades nii riske kui ka kasu, kuna mõlemal rühmal võib olla suurenenud maliigne neuroleptilise sündroomi esinemise risk nagu ka suurenenud tundlikkus antipsühhootikumidele. Suurenenud tundlikkus võib lisaks ekstrapüramidaalsetele sümptomitele avalduda segasuse, vaimse nüristumise, kehahoiaku ebastabiilsuse ja sagedaste kukkumiste näol.

Priapism

Alfa-adrenergilise blokeeriva toimega antipsühhootikumid (sh risperidoon) võivad teadete kohaselt priapismi tekitada. Turustamisjärgse järelevalve ajal on teatatud ka priapismi esinemisest suukaudse paliperidooni manustamisel, mis on risperidooni aktiivne metaboliit. Patsiente tuleks informeerida, et kui priapism 4 tunni jooksul ei kao, siis peaksid nad kiiresti meditsiinilist abi otsima.

Kehatemperatuuri reguleerimine

Antipsühhootikumidel on omadus segada keha võimet kehasisest temperatuuri vähendada. Tuleks olla ettevaatlik Xeplion'i väljakirjutamisel patsientidele, kes kogevad seisundeid, mis võivad kehasisese temperatuuri tõusule kaasa aidata, nt järjekindel treenimine, äärmiselt kuumas keskkonnas viibimine, samaaegne antikolinergilise toimega ravimpreparaatide manustamine või vedelikukaotuse all kannatamine.

Venoosne trombemboolia

Antipsühhootikumide kasutamisel on teatatud venoosse trombemboolia (VTE) esinemise juhtudest. Kuna antipsühhootikumidega ravitavatel patsientidel kaasuvad sageli VTE omandatud riskitegurid, tuleks enne Xeplion-ravi ja selle ajal kõik võimalikud VTE riskitegurid tuvastada ning ennetavad meetmed kasutusele võtta.

Antiemeetiline efekt

Paliperidooniga tehtud prekliinilistes uuringutes täheldati antiemeetilist toimet. See toime võib inimestel esinedes varjata teatud ravimpreparaatide üleannustamist või selliste seisundite tunnuseid ja sümptomeid nagu soolesulgus, Reye sündroom ja ajukasvaja.

Manustamine

Tuleb olla hoolikas, et vältida Xeplion'i tahtmatut veresoonde süstimist.

Operatsiooniaegne lõdva iirise sündroom

Patsientidel, kes saavad raviks alfa 1a-adrenergilise toime vastaseid ravimpreparaate, nt Xeplion'i, on katarakti operatsiooni ajal täheldatud operatsiooniaegset lõdva iirise sündroomi (IFIS, *Intraoperative floppy iris syndrome*) (vt lõik 4.8).

IFIS võib suurendada silma tüsistuste riski operatsiooni ajal ja pärast seda. Enne operatsiooni tuleb silmakirurgi teavitada käesolevast või varasemast alfa 1a-adrenergilise toime vastaste ravimpreparaatide kasutamisest. Võimalikku kasu alfa 1-blokaatorravi katkestamisest enne katarakti operatsiooni ei ole uuritud ning seda tuleb kaaluda riskidega, mis tulenevad antipsühhootikumravi katkestamisest.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tuleks olla ettevaatlik Xeplion'i väljakirjutamisel koos ravimpreparaatidega, mis teatavasti pikendavad QT intervalli, nt IA-klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, disopüramiid) ja III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool), mõned antihistamiinikumid, mõned teised antipsühhootikumid ja mõned malaariavastased ravimid (nt meflokviiin). Loend on mõeldud viitena ja ei ole põhjalik.

Xeplion'i võime teisi ravimeid mõjutada

Paliperidoon ei põhjusta arvatavasti kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ravimpreparaatidega, mille metaboliseerijaks on tsütokroomi P-450 isoensüümid.

Teades paliperidooni peamisi mõjusid kesknärvisüsteemile (KNS) (vt lõik 4.8), tuleks Xeplion'i ettevaatlikult teiste tsentraalse toimega ravimpreparaatidega, nagu anksiolüütikumid, enamik antipsühhootikume, hüpnootikumid, opiaadid jne või alkohol, kombineerida.

Paliperidoon võib levodopa ja teiste dopamiini agonistide mõju antagoniseerida. Kui seda kombinatsiooni peetakse vajalikuks, eriti Parkinsoni tõve lõppastmes, tuleks välja kirjutada iga ravi puhul väikseim efektiivne annus.

Xeplion'i võime tõttu tekitada ortostaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.4) võib selle manustamisel teiste sama võimega raviainete, nt teiste antipsühhootikumide, tritsükliliste antidepressantidega, täheldada lisamõju.

Tuleks olla ettevaatlik paliperidooni kombineerimisel teiste ravimpreparaatidega, mis muudavad teadaolevalt krambiläve madalamaks (fenotiasiinid või butürofenoonid, tritsüklilised antidepressandid või SSRI-d, tramadool, meflokviiin jne).

Suukaudsete toimeainet prolongeeritult vabastavate paliperidoonitablettide manustamine tasakaaluseisundis (12 mg üks kord päevas) koos toimeainet prolongeeritult vabastavate divalproeks-

naatriumitablettidega (500 mg kuni 2000 mg üks kord päevas) ei mõjutanud valproaadi tasakaaluseisundi farmakokineetikat.

Xeplion'i ja liitiumi koostoime uuringut pole tehtud, samas ei ole farmakokineetiline koostoime tõenäoline.

Teiste ravimite võime Xeplion'i mõjutada

In vitro uuringud näitasid, et CYP2D6 ja CYP3A4 võivad olla paliperidooni ainevahetusega minimaalselt seotud, kuid puuduvad nii *in vitro* kui ka *in vivo* ilmingud, et need isoensüümid mängiksid paliperidooni ainevahetuses olulist rolli. Suukaudse paliperidooni manustamine paroksetiini, tugeva CYP2D6 inhibiitoriga samaaegselt ei näidanud paliperidooni farmakokineetika suhtes kliiniliselt olulist mõju.

Suukaudse toimeainet prolungeeritult vabastava paliperidooni manustamine üks kord päevas koos karbamasepiini 200 mg annusega kaks korda päevas põhjustas keskmises tasakaaluseisundis paliperidooni väärtuste C_{max} ja AUC ligikaudu 37% vähenemise. Selle vähenemise põhjuseks on olulisel määral 35% paliperidooni neeru kliirensi suurenemine, mis on tõenäoliselt karbamasepiini tekitatud neerude P-gp induktsiooni tagajärg. Muutumatu kujul uriini eritunud toimeaine hulga väike kahanemine viitab sellele, et karbamasepiini koosmanustamisel on CYP ainevahetusele ja paliperidooni biosaadavusele väike mõju. Suuremate karbamasepiini annuste korral võib tulla ette paliperidooni kontsentratsioonide suuremaid langusi vereplasmas. Karbamasepiiniga ravi alustamisel tuleks Xeplion'i annust uuesti hinnata ja vajadusel suurendada. Vastupidi, karbamasepiinravi katkestamisel tuleks Xeplion'i annust uuesti hinnata ja vajadusel vähendada.

Suukaudse toimeainet prolungeeritult vabastava paliperidoonitableti ühe annuse manustamine (12 mg) koos toimeainet prolungeeritult vabastavate divalproeks-naatriumitablettidega (kaks 500 mg tabletti üks kord päevas) põhjustas paliperidooni väärtuste C_{max} ja AUC ligikaudu 50% tõusu, mis oli tõenäoliselt suurenenud suukaudse imendumise tagajärg. Kuna mõju süsteemsele kliirensile ei täheldatud, ei teki arvatavasti toimeainet prolungeeritult vabastavate divalproeks-naatriumitablettide ja Xeplion'i lihasesse manustatava süste kliiniliselt olulist koostoimet. Seda koostoimet ei ole Xeplion'il uuritud.

Xeplion'i samaaegne kasutamine risperidooni või suukaudse paliperidooniga

Kuna paliperidoon on risperidooni peamine aktiivne metaboliit, tuleb Xeplion'i pikemaajasel manustamisel koos risperidooni või suukaudse paliperidooniga rakendada ettevaatust. Xeplion'i ja teiste antipsühhootikumide samaaegse kasutamise kohta on vähe ohutusandmeid.

Xeplion'i samaaegne kasutamine psühhostimulantidega

Psühhostimulantide (nt metüülfenidaat) kasutamine kombinatsioonis paliperidooniga võib põhjustada ekstrapüramidaalsümptomite teket ühe või mõlema ravi muutmise ajal (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Paliperidooni kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavaid andmeid. Lihasesse süstitud paliperidoonpalmitaat ja suukaudselt manustatud paliperidoon ei olnud loomkatsetes teratogeensed, kuid täheldati muud tüüpi kahjulikke toimeid reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Raseduse kolmandal trimestril paliperidooniga kokku puutunud vastsündinutel on risk kõrvaltoimete, sealhulgas ekstrapüramidaalhäirete ja/või võõrutusnähtude tekkeks, mis võivad sünnitusjärgselt erineda nii raskusastme kui ka kestuse poolest. On olnud teateid agitatsiooni, hüpertoonia, hüpotoonia, värisemise, unisuse, hingamispuudulikkuse või toitumise probleemide esinemisest. Seetõttu tuleb neid vastsündinuid hoolikalt jälgida. Xeplion'i ei tohiks raseduse ajal kasutada, kui see ei ole just selgelt vajalik.

Imetamine

Paliperidoon eritub rinnapiima sellises koguses, et kui imetavatele naistele manustatakse raviannuseid, mõjutab see tõenäoliselt rinnalast. Xeplion'i ei tohiks imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes ei ole asjakohaseid mõjusid täheldatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Paliperidoon mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, kuna sellel on võimalikud mõjud närvisüsteemile ja nägemisele, nt sedatsioon, unisus, sünnikoop, ähmane nägemine (vt lõik 4.8). Seega ei ole patsientidel soovitatav autot juhtida ega masinatega töötada, kuni nende individuaalne tundlikkus Xeplion'i suhtes pole teada.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes teatati kõige sagedamini järgmistest kõrvaltoimetest: unetus, peavalu, ärevus, ülemiste hingamisteede infektsioon, süstekoha reaktsioon, parkinsonism, kehakaalu suurenemine, akatiisia, agiteeritus, sedatsioon/somnolentsus, iiveldus, kõhukinnisus, pearinglus, lihas-skeleti valu, tahhükardia, treemor, kõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, kurnatus ja düstoonia. Nendest kõrvaltoimetest paistsid akatiisia ja sedatsioon/somnolentsus olevat seotud ravimi annusega.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Järgnevalt on toodud kõik kõrvaltoimed, mille esinemisest on teatatud paliperidooni kasutamisel vastavalt paliperidoonpalmitaadi kliinilistes uuringutes kasutatud esinemissageduste kategooriatele. Kasutati järgmisi termineid ja esinemissagedusi: *väga sage* ($\geq 1/10$); *sage* ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); *aeg-ajalt* ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); *harv* ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); *väga harv* ($< 1/10\ 000$) ja *teadmata* (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

| Organsüsteemi klass | Kõrvaltoimed | | | | |
|---|-----------------|--|---|---|---------------------------|
| | Esinemissagedus | | | | |
| | Väga sage | Sage | Aeg-ajalt | Harv | Teadmata ^a |
| Infektsioonid ja infestatsioonid | | Ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon, gripp | Pneumoonia, bronhiit, hingamisteede infektsioon, sinusiit, tsüstiit, kõrvainfektsioon, tonsilliit, onühhomükoos, tselluliit, subkutaanne abstsess | Silma infektsioon, akarodermatiit | |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | | | Valgete vereliblede arvu vähenemine, aneemia | Neutropeenia, trombotsütopeenia, eosinofiilide arvu suurenemine | Agranulotsütoos |
| Immuunsüsteemi häired | | | Ülitundlikkus | | Anafülaktiline reaktsioon |
| Endokriinsüsteemi häired | | Hüperprolaktineemia ^b | | Antidiureetilise hormooni liignõristus, glükoos uriinis | |
| Ainevahetus- ja | | Hüperglükeemia, | Melliitidiabeet ^d , | Diabeetiline | Vee intoksi- |

| | | | | | |
|---|---------------------|--|--|---|--|
| toitumishäired | | kaalu tõus, kehakaalu vähenemine, vähenenud isu | hüperinsulineemia, suurenenud isu, anoreksia, suurenenud vere triglütseriidide sisaldus, suurenenud vere kolesterool | ketoatsidoos, hüperglükeemia, polüdüpsia | katsioon |
| Psühhiaatrilised häired | Unetus ^c | Erutus, masendus, ärevus | Unehäired, mania, libiido vähenemine, närvilisus, luupainajad | Katatoonia, segasusseisund, somnambulia, emotsionaalne tuimus, anorgasmia | Unega seotud söömishäire |
| Närvisüsteemi häired | | Parkinsonism ^c , akatiisia ^c , sedatsioon/unisus, düstoonia ^c , peeringlus, düskineesia ^c , treemor, peavalu | Tardiivne düskineesia, sünkkoop, psühhomotoorne hüperaktiivsus, asendist tulenev peeringlus, tähelepanu häire, düsartria, düsgeusia, hüpoesteesia, paresteesia | Maligne neuroleptiline sündroom, tserebraalne isheemia, vastuse puudumine ärritajate suhtes, teadvuskaotus, teadvustaseme langus, krambid ^c , tasakaaluhäire, koordineerimishäire, pea kõigutamine | Diabeetiline kooma |
| Silma kahjustused | | | Ähmane nägemine, konjunktiviit, kuivsilmsus | Glaukoom, silma liikumishäire, silmade pööritamine, fotofobia, suurenenud pisaravool, silma hüperemia | Lõdva iirise sündroom (operatsiooniga) |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | | | Vertigo, tinnitus, kõrvavalu | | |
| Südame häired | | Tahhükardia | Atrioventrikulaarne blokaad, südame juhtehäire, QT intervalli pikenemine EKG-l, asendist tulenev ortostaatilise tahhükardia sündroom, bradükardia, kõrvalekalded elektrokardiogrammil, palpitatsioonid | Kodade virvendus, siinusalüüria | |
| Vaskulaarsed häired | | Hüpertensioon | Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon | Kopsuemboolia, venoosne tromboos, õhetus | Isheemia |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | | Kõha, nina kongestsioon | Düspnoe, farüngo-larüingeaalne valu, ninaverejooks | Uneapnoe sündroom, kopsu kongestsioon, hingamisteede kongestsioon, räginald, vilisev hingamine | Hüperventilatsioon, aspiratsioonipneumoonia, düsfoonia |
| Seedetrakti häired | | Kõhuvalu, oksendamise, iiveldus, | Ebamugavustunne kõhus, gastroenteriit, | Pankreatiit, soolte obstruktsioon, keele paistetuse, | Iileus |

| | | | | | |
|--|--|---|---|---|--|
| | | kõhukinnisus, kõhulahtisus, düspepsia, hambavalu | düsfaagia, suukuivus, meteorism | roojapidamatus, fekaloom, heiliit | |
| Maksa ja sapiteede kahjustused | | Transaminaaside aktiivsuse tõus | Gamma-glutamüül-transfëraasi taseme tõus, maksa ensüümide aktiivsuse tõus | | Ikterus |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | | | Urtikaaria, pruritus, lööve, alopeetsia, ekseem, kuiv nahk, erüteem, akne | Ravimilööve, hüperkeratoos, seborroiline dermatiit, kõõm | Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs, angioödeem, naha värvuse muutus |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | | Lihaskoevalu, seljavalu, artralgia | Kreatiinfosfokinaasi taseme tõus veres, lihasspasmid, liigeste jäikus, lihaskõõm | Rabdomüolüüs, liigeseturse | Ebanormaalne kehahoiak |
| Neerude ja kuseteede häired | | | Uriinipidamatus, pollakisuuria, düsuuria | Uriinipeetus | |
| Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid | | | | | Ravimi ärajätusündroom vastündinutel (vt lõik 4.6) |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | | Amenorröa | Erektiivihäire, ejakulatsioonihäire, menstruaalsioonihäire ^e , günekomastia, galaktorröa, seksuaalfunktsiooni häire, valu rinnanäärmes | Priapism, ebamugavustunne rinnanäärmes, rindade turse, rindade suurenemine, eritis tupest | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | | Püreeksia, asteenia, kurnatus, süstekoha reaktsioon | Näo turse, ödeem ^e , kehatemperatuuri tõus, ebanormaalne kõnnak, valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, halb enesetunne, induratsioon | Hüpotermia, külmavärinad, janu, ravimi ärajätusündroom, abstsess süstekohal, tselluliit süstekohal, tsüst süstekohal, hematoom süstekohal | Kehatemperatuuri langus, nekroos süstekohal, haavand süstekohal |
| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused | | | Kukkumine | | |

^a Kõrvaltoimete esinemissageduseks on „teadmata“, sest paliperidoonpalmitaadi kliinilistes uuringutes neid ei täheldatud. Andmed nende kõrvaltoimete kohta on saadud kas spontaansetest turuletulekujärgsetest teadetest, mille esinemissagedust ei saa hinnata, või on tuletatud risperidooni (mistahes ravimvorm) või suukaudse paliperidooni kliiniliste uuringute andmetest ja/või turuletulekujärgsetest teadetest.

^b Vt allpool lõik „Hüperprolaktineemia“.

^c Vt allpool lõik „Ekstrapüramidaalsed sümptomid“.

^d Platseebokontrolliga uuringus teatati melliitdiabeedist 0,32%-l Xeplion-ravi saanud uuritavatest võrreldes vastava määraga 0,39% platseeborühmas. Üldine esinemissagedus kõigis kliinilistes uuringutes Xeplion'iga ravi saanud uuritavatel oli 0,65%.

^e **Unetuse mõiste alla kuuluvad:** algne unetus, keskeperioodi unetus. **Krampide mõiste alla kuuluvad:** *grand mal*

krambid; **turse mõiste alla kuuluvad:** generaliseerunud turse, perifeerne turse, vedelikupeetus. **Menstruatsioonihäire mõiste alla kuuluvad:** hilinenud menstruatsioon, ebaregulaarne menstruatsioon, oligomenorröa.

Risperidooni ravimvormidega täheldatud kõrvaltoimed

Paliperidoon on risperidooni aktiivne metaboliit, mistõttu nende koostisainete (sh nii suukaudsed kui süsteravimvormid) kõrvaltoimed on asjakohased mõlema puhul.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Anafülaktiline reaktsioon

Turuletulekujärgsel perioodil on harvadel juhtudel teatatud anafülaktilisest reaktsioonist pärast Xeplion'i süstet patsientidel, kes varem talusid suukaudset risperidooni või suukaudset paliperidooni (vt lõik 4.4).

Süstekoha reaktsioonid

Kõige sagedasem süstekohaga seotud kõrvaltoime on valu. Enamik teatatud reaktsioonidest on kerge või mõõduka tõsidusega. Katsealuste hinnangud süstekoha valulikkuse kohta visuaalse analoogi skaalal vähenesid üldiselt aja jooksul sageduse ja intensiivsuse poolest kõikides 2. ja 3. etapi Xeplion'i uuringutes. Deltalihasesse tehtud süsteid tajuti veidi valusamana kui vastavaid tuharalihase süsteid. Muud süstekoha reaktsioonid olid peamiselt kerge intensiivsusega ning hõlmasid süstekoha kõvastumist (sage), pruritust (aeg-ajalt) ja mügaraid (harv).

Ekstrapüramidaalsed sümptomid (EPS)

EPS hõlmas kõiki järgnevaid termineid: parkinsonism (siia kuuluvad liigne süljeeritus, lihas-skeleti jäikus, parkinsonism, süljevool, hammasratta tüüpi jäikus, bradükineesia, hüpokineesia, maskitaoline nägu, lihaspinge, akineesia, kuklakangestus, lihasjäikus, parkinsoni kõnnak, glabellaarrefleksi häire, parkinsonismi rahuoleku treemor), akatiisia (siia kuuluvad akatiisia, rahutus, hüperkineesia ja rahutute jalgade sündroom), düskineesia (düskineesia, lihastõmbused, koreatetoos, atetoos ja müokloonus), düstoonia (siia kuuluvad düstoonia, hüpertoonia, kõõrkael, tahtmatud lihaskokkutõmbed, lihaskontraktuurid, blefarospasm, okulogüratsioon, keele paralüüs, näo spasm, larüngospasm, müotoonia, opistotoonus, orofarüngaalne spasm, pleurototoonus, keelespasm ja trism) ja treemor. Peab märkima, et haaratud on laiem sümptomite spekter, mis ei pruugi olla tingimata ekstrapüramidaalset päritolu.

Kaalutõus

13-nädalases uuringus, milles kasutati 150 mg alustusannust, näitas ebatavalise kaalutõusu ($\geq 7\%$) läbi teinud katsealuste osakaal annusega seotuse trendi; platseeborühmas oli kaalutõusu määr 5% võrreldes 6%, 8% ja 13% määraga vastavalt Xeplion'i 25 mg, 100 mg ja 150 mg annustega rühmades.

Pikaajalise korduvuse ennetamise uuringu 33-nädalase avatud ülemineku/säilitusperioodi jooksul vastas 12% Xeplion'iga ravitud katsealustest sellele kriteeriumile ($\geq 7\%$ kaalutõus kahekordse pimekatse etapist lõpp-punktini); keskmine (SD) kaalumuuutus võrreldes avatud uuringu lähteväärtusega oli +0,7 (4,79) kg.

Hüperprolaktineemia

Kliinilistes uuringutes jälgiti Xeplion'i saavate mõlemast soost katsealuste mediaanset prolaktiini taseme tõusu seerumis. Prolaktiini tasemete tõusmist puudutavate kõrvaltoimete esinemisest (nt amenorröa, galaktorröa, menstruatsioonitsükli häired, günekomastia) teatati kokku < 1% katsealustel.

Klassi mõjud

Antipsühhootikumide kasutamisel võib esineda QT pikenemist, ventrikulaarseid arütmiaid (ventrikulaarset fibrillatsiooni, ventrikulaarset tahhükardiat), seletamatut äkksurma, südame seiskumist ja *torsade de pointes*'i.

Antipsühhootikumide manustamisel on teatatud venoosse trombemboolia, sh kopsuemboolia ja sülvaveeni tromboosi esinemise juhtudest (sagedus teadmata).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üldiselt on arvatavateks tunnusteks ja sümptomiteks paliperidooni tuntud farmakoloogiliste mõjude liialdatud tagajärjed, st uimasus ja sedatsioon, tahhükardia ja hüpotensioon, QT pikenemine ja ekstrapüramidaalsed sümptomid. Suukaudse paliperidooni üleannustamisel on teatatud *torsade de pointes*'i ja ventrikulaarse fibrillatsiooni esinemisest patsiendil. Akuutse üleannustamise korral tuleks kaaluda võimalust, et kasutatud on mitmeid ravimeid.

Ravi

Ravivajaduste ja taastumise hindamisel tuleks arvesse võtta ravimi omadust vabastada toimeainet prolungeeritult ja paliperidooni pikka eliminatsiooni poolväärtusaega. Paliperidoonil ei ole kindlat antidooti. Rakendada tuleks üldiseid toetavaid ravivõtteid. Vabastage hingamisteed ja säilitage nende avatus ning tagage piisav hapnikuvarustus ja ventilatsioon.

Kohe tuleks alustada südame-veresoonkonna talitluse jälgimist ja see peaks hõlmama pidevat elektrokardiograafilist jälgimist võimalike arütmiate tuvastamiseks. Hüpotensiooni ja vereringe seiskumise ravimiseks tuleks rakendada vastavaid meetmeid, nagu intravenoosne vedeliku ja/või sümpatomimeetiliste ainete manustamine. Tõsiste ekstrapüramidaalsete sümptomite korral tuleks manustada antikolinergilisi aineid. Patsienti tuleks taastumiseni hoolikalt valvata ja jälgida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühholeptikumid, teised antipsühhootilised ained, ATC-kood: N05AX13

Xeplion sisaldab (+)- ja (-)-paliperidooni ratseemilist segu.

Toimemehhanism

Paliperidoon on monoamiini mõjudega selektiivne blokaator, mille farmakoloogilised omadused erinevad traditsiooniliste neuroleptikumide farmakoloogilistest omadustest. Paliperidoon on tugevalt seotud serotonergiliste 5-HT₂- ja dopaminergiliste D₂-retseptoritega. Paliperidoon blokeerib ka alfa 1-adrenergilisi retseptoreid ja veidi vähem H₁-histaminergilisi ja alfa 2-adrenergilisi retseptoreid. (+)- ja (-)-paliperidooni enantiomeeride farmakoloogiline aktiivsus on kvalitatiivselt ja kvantitatiivselt sarnane.

Paliperidoon ei ole seotud kolinergiliste retseptoritega. Kuigi paliperidoon on tugev D₂-antagonist, mis usutavasti leevendab skisofreenia positiivseid sümptomeid, põhjustab see vähem katelepsi ja vähendab motoorseid funktsioone vähem kui traditsioonilised neuroleptikumid. Domineeriv tsentraalse serotoniini antagonism võib vähendada paliperidooni ekstrapüramidaalsete kõrvaltoimete põhjustamise tendentsi.

Kliiniline efektiivsus

Skisofreenia akuutne ravi

Xeplion'i efektiivsus skisofreenia akuutses ravis tõestati neljas lühiajalises (üks 9-nädalane ja kolm 13-nädalast), randomiseeritud, platseeboga kontrollitud, fikseeritud annusega kahekordse pimekatsega uuringus, milles uuriti akuutselt taasilmnevate sümptomitega täiskasvanud haiglapatsiente, kes vastasid skisofreenia DSM-IV kriteeriumitele. Xeplion'i fikseeritud annuseid manustati 9-nädalases uuringus 1., 8. ja 36. päeval ning 13-nädalastes uuringutes lisaks 64. päeval. Täiendavaid suukaudseid antipsühhootilisi aineid skisofreenia akuutse ravi ajal Xeplion'iga vaja ei olnud. Esmaseks tulemusnäitajaks määrati positiivsete ja negatiivsete sümptomite skaala (PANSS) üldskoori vähenemine; tulemused on näha alltoodud tabelis. PANSS on kinnitatud mitmeüksuselise nimekiri, mis koosneb viiest tegurist positiivsete sümptomite, negatiivsete sümptomite, korratute mõtete, kontrollimatu vaenulikkuse/erutuse ja ärevuse/depressiooni hindamiseks. Funktsioneerimise hindamiseks kasutati isikliku ja sotsiaalse toimetuleku (PSP) skaalat. PSP on kinnitatud arsti hinnanguskaala, mis mõõdab isiklikku ja sotsiaalset funktsioneerimist neljas valdkonnas: sotsiaalselt kasulikud tegevused (töö ja õpingud), isiklikud ja sotsiaalsed suhted, enese eest hoolitsemine ning häirivad ja agressiivsed käitumised.

13-nädalases uuringus (n = 636), milles võrreldi kolme fikseeritud Xeplion'i annust (esimene 150 mg süste deltalihasesse, millele järgnes kolm tuharalihasesse või deltalihasesse süstitud annust: kas 25 mg 4 nädala kohta, 100 mg 4 nädala kohta või 150 mg 4 nädala kohta) platseeboga, olid kõik kolm Xeplion'i annust PANSS-i kogutulemuse paranemises platseebost üle. Selles uuringus näitasid ravirühmad, kelle annuseks oli 100 mg 4 nädala kohta ja 150 mg 4 nädala kohta, kuid mitte 25 mg 4 nädala kohta, PSP tulemustes platseebo suhtes statistilist üleolekut. Need tulemused toetavad efektiivsust kogu ravi jooksul ja PANSS-i tulemuste paranemist; efektiivsust märgati juba 4. päeval ja 8. päevaks võis täheldada 25 mg ja 150 mg Xeplion'i annuseid saanud rühmade olulist eraldumist platseebot manustanud rühmadest.

Teiste uuringute tulemused kasvatasid statistiliselt olulisi tulemusi Xeplion'i kasuks, välja arvatud 50 mg annuse puhul ühes uuringus (vt alltoodud tabel).

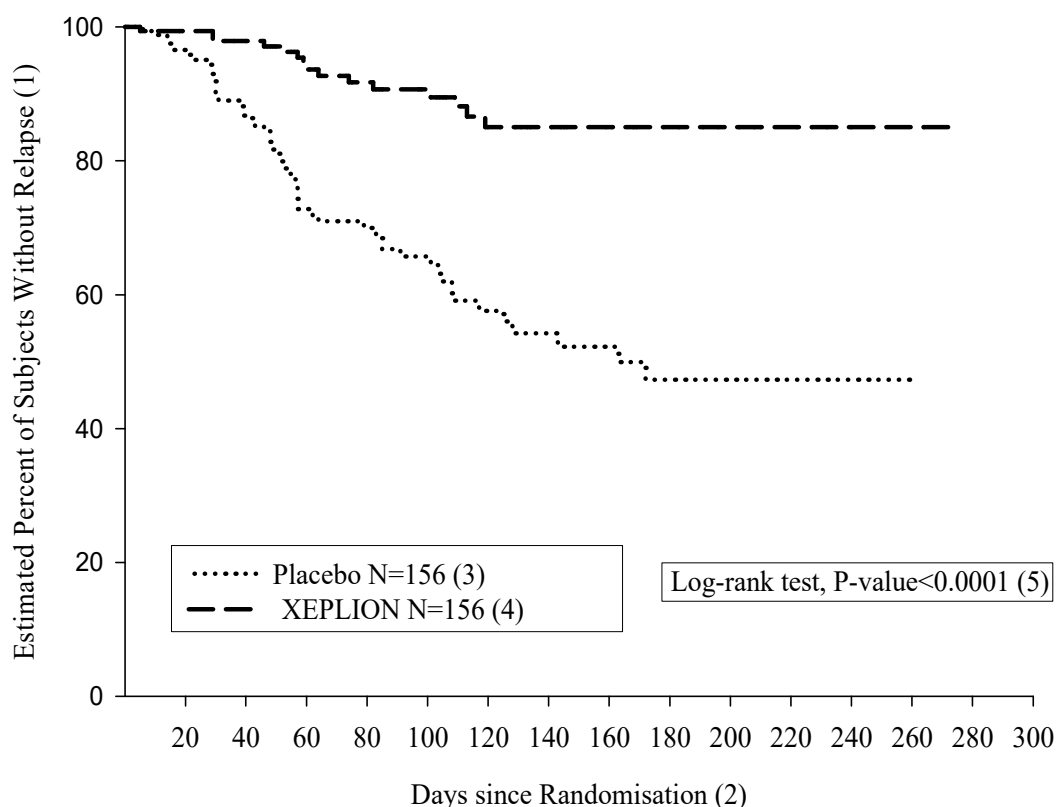
| Skisofreenia positiivsete ja negatiivsete sümptomite skaala (PANSS) kogutulemus – muutused lähteväärtusest lõpp-punktini – LOCF uuringute R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 ja R092670-PSY-3007 jaoks: esmase efektiivsuse analüüsikomplekt | | | | | |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| | Platseebo | 25 mg | 50 mg | 100 mg | 150 mg |
| R092670-PSY-3007* | | n = 155 | | n = 161 | n = 160 |
| Keskmine lähteväärtus (SD) | n = 160 86,8 (10,31) | 86,9 (11,99) | | 86,2 (10,77) | 88,4 (11,70) |
| Keskmine muutus (SD) | -2,9 (19,26) | -8,0 (19,90) | -- | -11,6 (17,63) | -13,2 (18,48) |
| P-väärtus (platseeboga võrreldes) | -- | 0,034 | -- | < 0,001 | < 0,001 |
| R092670-PSY-3003 | | | | | |
| Keskmine lähteväärtus (SD) | n = 132 92,4 (12,55) | | n = 93 89,9 (10,78) | n = 94 90,1 (11,66) | n = 30 92,2 (11,72) |
| Keskmine muutus (SD) | -4,1 (21,01) | -- | -7,9 (18,71) | -11,0 (19,06) | -5,5 (19,78) |
| P-väärtus (platseeboga võrreldes) | -- | -- | 0,193 | 0,019 | -- |
| R092670-PSY-3004 | | | | | |
| Keskmine lähteväärtus (SD) | n = 125 90,7 (12,22) | n = 129 90,7 (12,25) | n = 128 91,2 (12,02) | n = 131 90,8 (11,70) | -- |
| Keskmine muutus (SD) | -7,0 (20,07) | -13,6 (21,45) | -13,2 (20,14) | -16,1 (20,36) | -- |
| P-väärtus (platseeboga võrreldes) | -- | 0,015 | 0,017 | < 0,001 | -- |

| | | | | | |
|-----------------------------------|------------------------|----|------------------------|------------------------|----|
| R092670-SCH-201 | | | | | |
| Keskmine lähteväärtus (SD) | n = 66 87,8 (13,90) | -- | n = 63 88,0 (12,39) | n = 68 85,2 (11,09) | -- |
| Keskmine muutus (SD) | 6,2 (18,25) | -- | -5,2 (21,52) | -7,8 (19,40) | -- |
| P-väärtus (platseeboga võrreldes) | -- | -- | 0,001 | < 0,0001 | -- |

* Uuringu R092670-PSY-3007 puhul manustati kõikide Xeplion'i ravirühmade katsealustele 1. päeval 150 mg ravi alustusannus, millele järgnes edaspidi määratud annus.

Märkus: tulemuse negatiivne muutus tähistab selle paranemist.

Sümptomite üle kontrolli säilitamine ja skisofreenia sümptomite taasilmnemise edasilükkamine
Xeplion'i efektiivsus sümptomite kontrollimisel ja skisofreenia sümptomite taasilmnemise edasilükkamisel tõestati pikemaajalise, platseeboga kontrollitud, paindlike annustega kahekordse pimekatsega, mis hõlmas 849 täiskasvanud katsealust, kelle hulgas ei olnud eakaid ja kes vastasid skisofreenia DSM-IV kriteeriumitele. Uuring sisaldas 33-nädalast avatud akuutset ravi ja stabiliseerimisetappi, randomiseeritud, platseeboga kontrollitud kahekordse pimekatse etappi sümptomite taasilmnemise jälgimiseks ja 52-nädalast avatud pikendusperioodi. Uuringus manustati igakuiselt Xeplion'i 25, 50, 75 ja 100 mg annuseid; 75 mg annus oli lubatud vaid 52-nädalasel avatud pikendusperioodil. Katsealused said esialgu 9-nädalase üleminekuaja kestel Xeplion'i paindlike annuseid (25...100 mg), millele järgnes 24-nädalane säilitusperiood, kus katsealuste PANSS-i tulemus pidi olema ≤ 75 . Annuste kohandamine oli lubatud ainult säilitusperioodi esimesel 12 nädalal. Kokku 410 stabiliseeritud patsienti jaotati juhuslikult Xeplion'i (mediaanne kestus 171 päeva [vahemik 1 päevast kuni 407 päevani]) või platseebo (mediaanne kestus 105 päeva [vahemik 8 päevast kuni 441 päevani]) manustajateks, kuni nad kogesid varieeruva pikkusega kahekordse pimekatse etapis skisofreenia sümptomite taasilmnemist. Katse peatati varakult efektiivsuse huvides, kuna Xeplion'iga ravitud patsientide puhul täheldati, et sümptomite taasilmnemise aeg on võrreldes platseebot manustanud patsientidega (riskitegur = 4,32; 95% CI: 2,4...7,7) oluliselt pikem ($p < 0,0001$, joonis 1).



Joonis 1. Kaplan-Meieri sümptomite taasilmnemisaja diagramm – vaheanalüüs (ravikavatsuse vaheanalüüsikomplekt)

- (1) Sümptomite taasilmnemist mittekogunud katsealuste hinnanguline protsent
- (2) Päevade arv alates randomiseerimisest
- (3) Platseebo N = 156
- (4) XEPLION N = 156
- (5) Logaritmiline astaktest, P-väärtus < 0,0001

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Xeplion'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta skisofreenia puhul (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Paliperidoonpalmitaat on paliperidooni palmitaatestrist eelravim. Paliperidoonpalmitaadi äärmiselt madala vees lahustuvuse tõttu lahustub see lihasesse süstimise järel aeglaselt, enne kui see paliperidooniks hüdrolyüsitakse ja suurde vereringesse imendub. Ühe lihasesse süstitud annuse järel tõusevad paliperidooni kontsentratsioonid vereplasmas järk-järgult, saavutades maksimaalsed vereplasma kontsentratsioonid mediaanselt 13 päevaga (T_{max}). Toimeaine vabanemine algab juba 1. päeval ja kestab vähemalt 4 kuud.

Pärast ühekordsete annuste deltalihasesse süstimist (25...150 mg) täheldati keskmiselt 28% kõrgemat väärtust C_{max} kui tuharalihasesse süstimisel. Kaks esialgset deltalihasesse süstitavat annust (150 mg 1. päeval ja 100 mg 8. päeval) aitavad kiiresti ravikontsentratsioone saavutada. Xeplion'i vabanemise profiili ja annustamisrežiimi tulemuseks on stabiilsed ravikontsentratsioonid. Paliperidooni täielik toime pärast Xeplion'i manustamist oli 25...150 mg annuste vahemikus annusega proportsioonis ja üle 50 mg annuste puhul väärtusega C_{max} ebaproportsionaalne. Xeplion'i 100 mg annuse keskmine maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni suhe tasakaaluseisundis oli tuharalihasesse manustamise järel 1,8 ning deltalihasesse manustamise järel 2,2. Paliperidooni mediaanne näiv poolväärtusaeg pärast Xeplion'i manustamist 25...150 mg annuste vahemikus varieerus 25 päevast 49 päevani.

Paliperidoonpalmitaadi absoluutne biosaadavus Xeplion'i manustamise järel on 100%.

Pärast paliperidoonpalmitaadi manustamist muutuvad (+)- ja (-)-paliperidooni enantiomeerid vastastikku, saavutades AUC (+) ja (-) suhte, mis on ligikaudu 1,6...1,8.

Ratseemilise paliperidooni seonduvus vereplasma proteiiniga on 74%.

Biotransformatsioon ja eritumine

Üks nädal pärast ühe suukaudse 1 mg kohese vabanemisega ^{14}C -paliperidooni annuse manustamist eritus 59% annusest muutumatul kujul uriini, mis näitas, et paliperidooni ei omastata ulatuslikult maksas. Umbes 80% manustatud radioaktiivsusest oli leitav uriinis ning 11% fekaalides. *In vivo* tuvastati neli ainevahetusrada, millest mitte ükski ei moodustanud rohkem kui 6,5% annusest: dealküülimine, hüdroksüülimine, dehüdrogeenimine ja bensisoksasooli lõhenemine. Kuigi *in vitro* uuringud pakkusid, et CYP2D6-l ja CYP3A4-l on paliperidooni ainevahetuses oma osa, ei ole *in vivo* tõendeid, et need isoensüümid mängiksid paliperidooni ainevahetuses olulist rolli. Populatsiooni farmakokineetika analüüs ei näidanud pärast paliperidooni suukaudset manustamist paliperidooni näivas kliirensis CYP2D6 substraatide ulatuslike metaboliseerijate ja kehvade metaboliseerijate vahel mitte mingisugust tajutavat erinevust. Inimese maksa mikroosomide *in vitro* uuringud näitasid, et paliperidoon ei takista oluliselt ravimpreparaatide ainevahetust, mille metaboliseerijaks on tsütokroomi P450 isoensüümid, sh CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ja CYP3A5.

In vitro uuringud on näidanud, et paliperidoon on P-gp substraat ja kõrgete kontsentratsioonide juures P-gp nõrk inhibiitor. *In vivo* andmed puuduvad ja kliiniline asjakohasus on teadmata.

Pikatoimelise paliperidoonpalmitaadi süste versus suukaudne toimeainet prolungeeritult vabastav paliperidoon

Xeplion on mõeldud paliperidooni vabanemiseks organismis kuu aja jooksul, samas kui toimeainet prolungeeritult vabastavat suukaudset paliperidooni manustatakse iga päev. Xeplion'i alustusrežiim (150 mg/100 mg deltalihasesse 1. päeval/8. päeval) on mõeldud tasakaaluseisundis paliperidooni kontsentratsioonide kiireks saavutamiseks ravi alustamisel täiendavaid suukaudseid preparaate kasutamata.

Üldised plasma alustustasemed Xeplion'i kasutamisel jäid 6...12 mg toimeainet prolungeeritult vabastava suukaudse paliperidooniga täheldatud toimevahemikku. Xeplion'i alustusrežiimi kasutamine võimaldas patsientidel isegi minimaalse kontsentratsiooniga eelannuse päeval (8. päev ja 36. päev) sellesse 6...12 mg toimeainet prolungeeritult vabastava suukaudse paliperidooni toimeaknasse jääda. Kahe ravimi vaheliste mediaansete farmakokineetiliste profiilide erinevuste tõttu tuleks nende toodete farmakokineetiliste omaduste otsesel võrdlemisel ettevaatlik olla.

Maksakahjustus

Maks ei metaboliseeri ulatuslikult paliperidooni. Kuigi Xeplion'i ei uuritud maksakahjustusega patsientidel, ei ole kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientide puhul annuse kohandamine nõutav. Mõõduka maksakahjustusega katsealustel suukaudse paliperidooniga tehtud katses (Child-Pugh' klass B) olid vabanenud paliperidooni kontsentratsioonid vereplasmas tervete katsealuste omadega sarnased. Paliperidooni ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel.

Neerukahjustus

Ühe suukaudse 3 mg annusega toimeainet prolungeeritult vabastava paliperidoonitableti käitumist uuriti erinevate neerutalitluse astmetega katsealustel. Paliperidooni eritumine vähenes koos väheneva hinnangulise kreatiini kliirensiga. Paliperidooni totaalne kliirens vähenes neerutalitluse kahjustusega patsientidel keskmiselt 32% kerge ($CrCl = 50$ väärtusele < 80 ml/min), 64% mõõduka ($CrCl = 30$ väärtusele < 50 ml/min) ja 71% raske ($CrCl = 10$ väärtusele < 30 ml/min) neerukahjustuse korral, mis vastab toime keskmisele suurenemisele (AUC_{inf}) 1,5, 2,6 ja 4,8 korda võrreldes tervete katsealuste vastavate väärtustega. Vastavalt piiratud arvule tähelepanekutele Xeplion'i kasutamisel kerge neerukahjustusega katsealustel ja farmakokineetiliste simulatsioonidele on soovitatav annust vähendada (vt lõik 4.2).

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsil ei leitud mingeid tõendeid vanusega seotud farmakokineetiliste muutuste kohta.

Kehamassi indeks (KMI)/kehakaal

Paliperidoonpalmitaadiga tehtud farmakokineetilised uuringud on näidanud mõnevõrra madalamaid (10...20%) paliperidooni kontsentratsioone vereplasmas patsientidel, kes on ülekaalulised või rasvunud, võrreldes normaalkaalus patsientide kontsentratsioonidega (vt lõik 4.2).

Rass

Suukaudse paliperidooniga tehtud uuringute andmete populatsiooni farmakokineetika analüüs ei ole tõestanud rassa seotud erinevuste olemasolu paliperidooni farmakokineetilistes omadustes pärast Xeplion'i manustamist.

Sugu

Meeste ja naiste vahel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi.

Suitsetamisstaatus

Vastavalt *in vitro* uuringutele, milles kasutati inimese maksaensüüme, ei ole paliperidoon CYP1A2 substraat ja seetõttu ei tohiks suitsetamine paliperidooni farmakokineetilistele omadustele mõju avaldada. Suitsetamise mõju paliperidooni farmakokineetikale Xeplion'i kasutamisel ei ole uuritud. Suukaudsete toimeainet prolongeeritult vabastavate paliperidoonitablettidega tehtud uuringute andmetel põhinev populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas suitsetajatel veidi madalamat paliperidooni toimet kui mittesuitsetajatel. Sellel erinevusel ei ole tõenäoliselt kliinilist tähtsust.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Lihasesse süstitava paliperidoonpalmitaadi (1 kord kuus manustatav ravimvorm) ja suukaudselt manustatava paliperidooni korduvate annustega mürgisuse uuringud rotil ja koeral demonstreerisid peamiselt farmakoloogilisi mõjusid, nagu liigne rahulikkus või prolaktiini vahendatud mõjud piimanäärmetele ja suguelunditele. Paliperidoonpalmitaadiga ravitud loomadel täheldati lihasesse süstimise kohal põletikulise reaktsiooni tekkimist. Mõnel juhul moodustus mädapaiseid.

Roti reproduktiivsuse uuringutes, milles kasutati suukaudset risperidooni, mis muutub rottidel ja inimestel ulatuslikult paliperidooniks, täheldati sünnikaalu ja järeltulija ellujäämist puudutavaid kõrvaltoimeid. Pärast paliperidoonpalmitaadi manustamist tiine roti lihasesse kõige kõrgema annuseni (160 mg/kg päevas), mis vastab 4,1-kordselt inimeste maksimaalse soovitatava annuse (150 mg) toimetasemele, ei märgatud embrüotoksilisuse ega väärengute esinemist. Teised dopamiini antagonistid on tiinetele loomadele manustamisel nende järglaste õppimisvõimele ja motoorsele arengule negatiivset mõju avaldanud.

Paliperidoonpalmitaat ja paliperidoon ei olnud genotoksilised. Suukaudse risperidooni kartsinogeensuse uuringutes rottidel ja hiirtel oli märgata ajuripatsi adenoomide (hiirel), pankrease endokriinsete adenoomide (rott) ja piimanäärme adenoomide (mõlemad liigid) esinemisjuhtude sagenemist. Hinnati lihasesse süstitud paliperidoonpalmitaadi kartsinogeenset potentsiaali rottidel. Emastel rottidel täheldati annuste 10, 30 ja 60 mg/kg kuus juures statistiliselt olulist piimanäärme adenokartsinoomide esinemisjuhtude sagenemist. Isastel rottidel ilmnes annuste 30 ja 60 mg/kg kuus juures statistiliselt oluline piimanäärme adenoomide ja kartsinoomide esinemisjuhtude sagenemine; manustatud annused vastavad 1,2 ja 2,2-kordselt inimeste maksimaalse soovitatava annuse (150 mg) toimetasemele. Neid kasvajaid võib seostada prolongeeritud dopamiini D2-antagonismiga ja hüperprolaktineemiaga. Närilistel avastatud kasvaja tähtsus on inimestele avalduva riski seisukohast teadmata.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüsorbaat 20
Polüetüleenglükool 4000
Sidrunhappe monohüdraat
Veevaba dinaatriumvesinikfosfaat
Naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

25 mg

0,25 ml suspensiooni süstlis (tsükliline olefiini kopolümeer), millel on kolbkork, tagasivoolutakisti ja otsakork (bromobutüülkumm), ning 22G 1½-tolline turvanõel (0,72 mm x 38,1 mm) ja 23G 1-tolline turvanõel (0,64 mm x 25,4 mm).

50 mg

0,5 ml suspensiooni süstlis (tsükliline olefiini kopolümeer), millel on kolbkork, tagasivoolutakisti ja otsakork (bromobutüülkumm), ning 22G 1½-tolline turvanõel (0,72 mm x 38,1 mm) ja 23G 1-tolline turvanõel (0,64 mm x 25,4 mm).

75 mg

0,75 ml suspensiooni süstlis (tsükliline olefiini kopolümeer), millel on kolbkork, tagasivoolutakisti ja otsakork (bromobutüülkumm), ning 22G 1½-tolline turvanõel (0,72 mm x 38,1 mm) ja 23G 1-tolline turvanõel (0,64 mm x 25,4 mm).

100 mg

1 ml suspensiooni süstlis (tsükliline olefiini kopolümeer), millel on kolbkork, tagasivoolutakisti ja otsakork (bromobutüülkumm), ning 22G 1½-tolline turvanõel (0,72 mm x 38,1 mm) ja 23G 1-tolline turvanõel (0,64 mm x 25,4 mm).

150 mg

1,5 ml suspensiooni süstlis (tsükliline olefiini kopolümeer), millel on kolbkork, tagasivoolutakisti ja otsakork (bromobutüülkumm), ning 22G 1½-tolline turvanõel (0,72 mm x 38,1 mm) ja 23G 1-tolline turvanõel (0,64 mm x 25,4 mm).

Pakendi suurused:

Pakendis on 1 süstel ja 2 nõela.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/672/001 (25 mg)

EU/1/11/672/002 (50 mg)

EU/1/11/672/003 (75 mg)

EU/1/11/672/004 (100 mg)

EU/1/11/672/005 (150 mg)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4. märts 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. detsember 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

PP. kuu AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xeplion 150 mg ja Xeplion 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 156 mg paliperidoonpalmitaati 1 ml-s. See vastab 100 mg-le paliperidoonile.

Üks süstel sisaldab 234 mg paliperidoonpalmitaati 1,5 ml-s. See vastab 150 mg-le paliperidoonile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon.

Suspensioon on valge või hallikasvalge. Suspensiooni pH on neutraalne (ligikaudu 7,0).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xeplion on näidustatud skisofreenia säilitusraviks paliperidooni või risperidooni abil stabiliseeritud täiskasvanud patsientidel.

Valitud täiskasvanud skisofreeniaga patsientidel ja patsientidel, kes on varem allunud ravile suukaudse paliperidooni või risperidooniga, võib Xeplion'i kasutada eelneva stabiliseerimiseta suukaudse ravi abil, kui psühhootilised sümptomid on kerged kuni mõõdukad ning vajalik on pikaajaline süsteravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Xeplion-ravi soovitatakse alustada 150 mg annusega ravi esimesel päeval, millele järgneb 100 mg annus nädal hiljem (8. päeval); mõlemad annused manustatakse deltalihasesse, et saavutada kiiresti raviks vajalik ravimi kontsentratsioon (vt lõik 5.2). Kolmas annus manustatakse üks kuu pärast teist algannust. Igakuine soovituslik säilitusannus on 75 mg; mõnele patsiendile on vaja manustada väiksemaid või suuremaid annuseid, mis jäävad soovitatavalt vahemikku 25 kuni 150 mg vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele ja/või ravimi tõhususele. Ülekaalulised või rasvunud patsiendid võivad vajada vahemikku jäävate kõrgemate annuste manustamist (vt lõik 5.2). Teise alustusannuse järel võib igakuiseid säilitusannuseid manustada kas delta- või tuharalihasesse.

Säilitusannust võib igakuiselt kohandada. Annuse kohandamisel tuleks arvestada Xeplion'i toimeainet prolongeeritult vabastava omadusega (vt lõik 5.2), kuna säilitusannuste täielik mõju ei pruugi avalduda mitu kuud.

Üleminek suukaudselt toimeainet prolongeeritult vabastavalt paliperidoonilt või suukaudselt risperidoonilt Xeplion'ile

Xeplion'iga ravi tuleb alustada ülaltoodud lõigu 4.2 alguses kirjeldatud viisil. Xeplion'i igakuise säilitusraviga saab patsientidel, kes eelnevalt on stabiliseeritud paliperidooni toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide erinevate annustega, saavutada tasakaaluseisundis sarnase paliperidooni kontsentratsiooni. Xeplion'i säilitusannused, mis on vajalikud tasakaaluseisundis sarnase kontsentratsiooni saavutamiseks, on järgmised:

Paliperidooni toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja Xeplion'i annused, mis on vajalikud tasakaaluseisundis sarnase paliperidooni kontsentratsiooni saavutamiseks säilitusravi ajal

| Eelnev paliperidooni toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide annus | Xeplion'i süste |
|---|------------------------|
| 3 mg ööpäevas | 25...50 mg kuus |
| 6 mg ööpäevas | 75 mg kuus |
| 9 mg ööpäevas | 100 mg kuus |
| 12 mg ööpäevas | 150 mg kuus |

Eelmise ravi suukaudse paliperidooni või suukaudse risperidooniga võib Xeplion'iga ravi alustamisel katkestada. Mõnel patsiendil võib olla kasu annuse järk-järgulisest vähendamisest. Mõnel patsiendil, kes viiakse üle suurematelt paliperidooni suukaudsetelt annustelt (nt 9...12 mg ööpäevas) Xeplion'i tuharalihasesse süstimisele, võib esimese 6 kuu jooksul pärast üleminekut olla ravimi kontsentratsioon plasmas väiksem. Seetõttu võib alternatiivse võimalusena kaaluda ravimi süstimist deltalihasesse esimese 6 kuu jooksul.

Üleminek risperidooni pikatoimeliselt süstelt Xeplion'ile

Patsientide üleviimisel risperidooni pikatoimelistelt süstetelt alustage järgmise plaanipärase süsti asemel Xeplion-ravi. Xeplion'i manustamist peaks seejärel jätkama ühekuuliste intervallidega. Ühenädalane ravi alustamise annustamisrežiim, sh intramuskulaarsed süsted (vastavalt 1. ja 8. päeval), mida kirjeldatakse ülaltoodud lõigus 4.2, ei ole nõutavad. Patsiendid, keda on varem stabiliseeritud risperidooni pikatoimeliste süstete erinevate annustega, võivad saavutada Xeplion'i igakuiste annustega tehtava säilitusravi kestel sarnase paliperidooni toime, nagu näidatud järgnevalt.

Risperidooni pikatoimelise süste ja Xeplion'i annused, mis on vajalikud tasakaaluseisundis sarnase paliperidooni kontsentratsiooni saavutamiseks

| Eelmine risperidooni pikatoimelise süste annus | Xeplion'i süste |
|---|------------------------|
| 25 mg iga 2 nädala järel | 50 mg kuus |
| 37,5 mg iga 2 nädala järel | 75 mg kuus |
| 50 mg iga 2 nädala järel | 100 mg kuus |

Antipsühhootilise ravimi manustamise lõpetamine peab toimuma vastavalt informatsioonile ravimi määramise kohta. Kui Xeplion'i manustamine katkestatakse, tuleb arvestada selle toimeainet prolongeeritult vabastava omadusega. Perioodiliselt tuleb uuesti hinnata jätkuvate olemasolevate ekstrapüramidaalsete sümptomite (EPS) ravi vajadust.

Vahelejäänud annused

Annuste vahelejäämise vältimine

Xeplion-ravi teine alustusannus tuleks soovitatavalt anda nädal pärast esimest annust. Annuse vahelejäämise vältimiseks võib patsientidele teise annuse manustada 4 päeva enne või pärast ühenädalast (8. päeva) ajapunkti. Sellega sarnaselt soovitatakse kolmas ja alustusrežiimile järgnevad süsted teha iga kuu. Igakuise annuse vahelejäämise vältimiseks võib patsiente süstida kuni 7 päeva enne või pärast igakuist ajapunkti.

Kui teise Xeplion'i süste tegemise kuupäev (8. päev ± 4 päeva) jääb vahele, sõltub soovitatav taasalustamine patsiendi esimesest süstimisest möödunud aja pikkusest.

Vahelejäänud teine alustusannus (vähem kui 4 nädalat esimesest süstest)

Kui esimesest süstest on möödunud vähem kui 4 nädalat, tuleks patsiendile niipea kui võimalik manustada deltalihasesse teine, 100 mg süste. Kolmas, 75 mg Xeplion'i süste tuleks kas delta- või tuharalihasesse manustada 5 nädalat pärast esimest sütet (hoolimata teise süste ajastusest). Pärast seda tuleks järgida normaalset igakuist süstimistsüklit, süstides kas delta- või tuharalihasesse 25 mg kuni 150 mg lahust vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele ja/või ravimi tõhususele.

Vahelejäänud teine alustusannus (4...7 nädalat esimesest süstest)

Kui esimesest Xeplion'i süstest on möödunud 4 kuni 7 nädalat, jätkake annustamist kahe 100 mg süstega järgmisel viisil:

1. süste deltalihasesse niipea kui võimalik
2. ühe nädala pärast teine süste deltalihasesse
3. normaalse igakuise süstimistsükliga jätkamine, süstides kas delta- või tuharalihasesse 25 mg kuni 150 mg lahust vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele ja/või ravimi tõhususele.

Vahelejäänud teine alustusannus (rohkem kui 7 nädalat esimesest süstest)

Kui esimesest Xeplion'i süstest on möödunud rohkem kui 7 nädalat, alustage annustamist eespool Xeplion-ravi esialgse soovitusliku alustamise puhul kirjeldatud viisil.

Vahelejäänud igakuine säilitusannus (1 kuu kuni 6 nädalat)

Pärast alustamist tuleks Xeplion'i soovitatavalt süstida kord kuus. Kui viimasest süstest on möödunud vähem kui 6 nädalat, tuleks eelnevalt stabiliseeritud annus manustada niipea kui võimalik ja jätkata süstimist ühe kuu tagant.

Vahelejäänud igakuine säilitusannus (üle 6 nädala kuni 6 kuud)

Kui viimasest Xeplion'i süstest on möödunud vähem kui 6 nädalat, soovitatakse teha järgmist.

25 kuni 100 mg annustega stabiliseeritud patsientide puhul

1. süste deltalihasesse niipea kui võimalik sama annusega, millega patsienti varem stabiliseeriti;
2. ühe nädala pärast (8. päeval) teine süste deltalihasesse (sama annus);
3. normaalse igakuise süstimistsükliga jätkamine, süstides kas delta- või tuharalihasesse 25 mg kuni 150 mg lahust vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele ja/või ravimi tõhususele.

150 mg annusega stabiliseeritud patsientide puhul

1. süste deltalihasesse niipea kui võimalik 100 mg annusega;
2. ühe nädala pärast (8. päeval) teine 100 mg annusega süste deltalihasesse;
3. normaalse igakuise süstimistsükliga jätkamine, süstides kas delta- või tuharalihasesse 25 mg kuni 150 mg lahust vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele ja/või ravimi tõhususele.

Vahelejäänud igakuine säilitusannus (rohkem kui 6 kuud)

Kui viimasest Xeplion'i süstest on möödunud rohkem kui 6 kuud, alustage annustamist eespool Xeplion-ravi esialgse soovitusliku alustamise puhul kirjeldatud viisil.

Eripopulatsioonid

Eakad

Ravimi efektiivsus ja ohutus üle 65-aastastel eakatel pole tõestatud.

Üldiselt kehtib normaalse neerude talitlusega vanemaealistele patsientidele sama Xeplion'i soovituslik annus mis normaalse neerude talitlusega nooremaelistele täiskasvanud patsientidele. Sellegipoolest võib olla vaja annust kohandada, kuna vanemaealiste patsientide neerude talitus võib olla vähenenud (vt annustamissoovitusi neerukahjustusega patsientidele alltoodud lõigust Neerukahjustus).

Neerukahjustus

Xeplion'i ei ole neerukahjustusega patsientidel süstemaatiliselt uuritud (vt lõik 5.2). Kerge neerukahjustusega patsientide puhul (kreatiiniini kliirens ≥ 50 kuni < 80 ml/min) soovitatakse Xeplion-ravi alustada 100 mg annusega ravi esimesel päeval, millele järgneb 75 mg annus nädal hiljem; mõlemad annused manustatakse deltalihasesse. Soovituslik igakuine säilitusannus on 50 mg vahemikuga 25 kuni 100 mg vastavalt patsiendi taluvusele ja/või ravimi tõhususele.

Xeplion'i ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiiniini kliirens < 50 ml/min) (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Vastavalt suukaudse paliperidooniga saadud kogemusele ei ole kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientide puhul annuse kohandamine nõutav. Kuna paliperidooni ei ole raske maksakahjustusega patsientidel uuritud, on soovitatav selliste patsientide puhul ettevaatlik olla (vt lõik 5.2).

Lapsed

Xeplion'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta pole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Xeplion on mõeldud ainult lihasesse manustamiseks. Seda ei tohi manustada ühegi teise manustamistee kaudu. Seda tuleb süstida aeglaselt sügavale delta- või tuharalihasesse. Iga süste peab manustama tervishoiutöötaja. Manustamine peab toimuma ühe süstega. Annust ei tohi jagada mitmeks süsteks.

Kõik 1. ja 8. päeva alustusannused tuleb ravikontsentratsioonide kiireks saavutamiseks deltalihasesse manustada (vt lõik 5.2). Teise alustusannuse järel võib igakuiseid säilitusannuseid manustada kas delta- või tuharalihasesse. Kui süstekoht on valulik ja tekitab talumatut ebamugavustunnet, tuleks kaaluda deltalihas asemel tuharalihasesse (ja vastupidi) süstimist (vt lõik 4.8). Samuti on soovitatav süstida vaheldumisi vasakule ja paremale poole (vt all).

Xeplion'i kasutus- ja käsitlemisjuhendit vt pakendi infolehte (meditsiini- ja tervishoiutöötajatele mõeldud info).

Manustamine deltalihasesse

Soovitatava nõela suuruse, mida Xeplion'i esialgseks ja säilitavaks manustamiseks deltalihasesse kasutada, määrab patsiendi kaal. Patsientidel, kelle kaal on ≥ 90 kg, soovitatakse kasutada 1½-tollist nõela suurusega 22 (38,1 mm x 0,72 mm). Patsientidel, kelle kaal on < 90 kg, soovitatakse kasutada 1-tollist nõela suurusega 23 (25,4 mm x 0,64 mm). Deltalihas süstete puhul tuleks süstida vaheldumisi kahte deltalihasesse.

Manustamine tuharalihasesse

Soovitatava suurusega nõel Xeplion'i säilitusannuse manustamiseks tuharalihasesse on 1½-tolline nõel suurusega 22 (38,1 mm x 0,72 mm). Ravimit tuleks manustada tuharalihase piirkonna ülemisse välimisse neljandikku. Tuharalihase süstide puhul tuleks süstida vaheldumisi kahte tuharalihasesse.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, risperidooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kasutamine patsientidel, kes on tõsiselt erutatud või raskes psühhootilises seisundis

Xeplion'i ei tohiks kasutada tõsise erutuse ega raske psühhootilise seisundi ohjeldamiseks, mille puhul on õigustatud kohene sümptomite kontroll.

QT intervall

Tuleks olla ettevaatlik paliperidooni väljakirjutamisel teadaolevalt südame-veresoonkonna haigusi põdevatele patsientidele või patsientidele, kelle perekonnas on esinenud QT pikenedust, ning samuti koos teiste ravimpreparaatidega kasutamisel, mis pikendavad arvatavasti QT intervalli.

Maliigne neuroleptiline sündroom

Paliperidooni kasutamisel on teatatud maliigse neuroleptilise sündroomi (NMS) esinemisest, mida iseloomustavad hüpertermia, lihasjäikus, autonoomne ebastabiilsus, vahelduv teadvus ja kõrged kreatiin-fosfokinaasi tasemed seerumis. Täiendavate kliiniliste tunnuste hulka võivad kuuluda müoglobiinuuria (rabdomüolüüs) ja akuutne neerupuudulikkus. Kui patsiendil tekivad NMS-ile viitavad tunnused või sümptomid, tuleks paliperidooni manustamine katkestada.

Tardiivne düskineesia/ekstrapüramidaalsümptomid

Dopamiini retseptori antagonistlike omadustega ravimpreparaate on seostatud tardiivse düskineesia induktsiooniga, mida iseloomustab valdavalt keele ja/või näo rütmiline tahtmatu liikumine. Tardiivse düskineesia tunnuste ja sümptomite ilmnemisel tuleks kaaluda kõikide antipsühhootikumide, sh paliperidooni manustamise katkestamist.

Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes saavad samaaegselt nii psühhostimulante (nt metüülfenidaat) kui ka paliperidooni, sest ühe või mõlema ravimi annuste kohandamisel võivad tekkida ekstrapüramidaalsümptomid. Soovitav on järk-järgult lõpetada ravi stimulandiga (vt lõik 4.5).

Leukopeenia, neutropeenia ja agranulotsütoos

Xeplion'i kasutamisel on teatatud leukopeeniast, neutropeeniast ja agranulotsütoosist. Turuletulekujärgse järelevalve jooksul on agranulotsütoosist teatatud väga harva (< 1/10 000 patsiendist). Patsiente, kellel on anamneesis esinenud kliiniliselt olulist valgete vereliblede (WBC) vähesust või ravimite poolt põhjustatud leukopeeniat/neutropeeniat, tuleb mõne esimese ravikuu jooksul jälgida ning kaaluda Xeplion-ravi lõpetamist, kui ilmnevad kliiniliselt olulise WBC languse esimesed nähud, millel puuduvad muud põhjuslikud tegurid. Kliiniliselt olulise neutropeeniaga patsiente tuleb hoolikalt jälgida palaviku ja muude infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning selliste sümptomite ilmnemisel koheselt ravida. Raskekujulise neutropeeniaga (neutrofiilide absoluutne arv < 1 x 10⁹/l) patsientidel tuleb Xeplion-ravi lõpetada ning nende WBC väärtusi tuleb kuni normaliseerumiseni jälgida.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Turuletulekujärgsel perioodil on harvadel juhtudel teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest patsientidel, kes varem talusid suukaudset risperidooni või suukaudset paliperidooni (vt lõigud 4.1 ja 4.8).

Ülitundlikkusreaktsiooni ilmnemisel lõpetada Xeplion'i kasutamine; rakendada üldisi toetavaid meetmeid vastavalt kliinilisele vajadusele ja jälgida patsienti kuni nähtude ja sümptomite taandumiseni (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Hüperglükeemia ja melliitdiabeet

Paliperidoonravi ajal on teatatud hüperglükeemiast, melliitdiabeedi tekkest ja olemasoleva diabeedi ägenemisest, kaasa arvatud diabeetilisest koomast ja ketoatsidoosist. Soovitav on sobiv kliiniline jälgimine vastavalt kehtivatele antipsühhootikumide kasutamise juhiste. Xeplion'iga ravi saavaid patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia sümptomite suhtes (nt polüdüpsia, polüuuria, polüfaagia ja nõrkus) ning melliitdiabeediga patsiente tuleb regulaarselt kontrollida glükeemilise kontrolli halvenemise suhtes.

Kehakaalu suurenemine

Xeplion'i kasutamisel on teatatud olulisest kehakaalu suurenemisest. Kehakaalu tuleb regulaarselt kontrollida.

Kasutamine prolaktiinsõltuvate kasvajatega patsientidel

Koekultuuri uuringute tulemused väidavad, et prolaktiin võib stimuleerida inimesel rinnakasvaja rakkude kasvu. Kuigi kliinilised ja epidemioloogilised uuringud ei ole hüperprolaktineemiat seni selgelt antipsühhootikumide manustamisega seostanud, on soovitatav asjakohase anamneesiga patsientide puhul ettevaatlik olla. Paliperidooni tuleks kasutada ettevaatusega patsientidel, kelle olemasolev kasvaja võib olla prolaktiinsõltuv.

Ortostaatiline hüpotensioon

Paliperidoon võib oma alfa-blokeeriva toime tõttu mõnel patsiendil ortostaatilist hüpotensiooni tekitada.

Suukaudsete toimeainet prolongeeritult vabastavate paliperidoonitablettidega (3, 6, 9 ja 12 mg) tehtud platseeboga kontrollitud 6-nädalase fikseeritud annusega kolme uuringu ühendatud andmete alusel teatati 2,5%-l suukaudse paliperidooniga ravitud katsealustel esinenud ortostaatilises hüpotensioonist 0,8% platseeboga ravitud katsealustega võrreldes. Tuleks olla ettevaatlik Xeplion'i kasutamisel patsientidel, kellel esineb teadaolevalt südame-veresoonkonna haigusi (nt südamepuudulikkus, müokardi infarkt või isheemia, südame juhtehäired), ajuveresoonkonna haigusi või seisundeid, mille tõttu on patsiendil kalduvus hüpotensiooni tekkeks (nt vedelikukaotus ja hüpovoleemia).

Krambid

Xeplion'i tuleks kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on esinenud krampihooge või muid seisundeid, mis võivad krambiläve madalamaks muuta.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel on paliperidooni kontsentratsioonid vereplasmas suurenenud ja seega on soovitatav kerge neerukahjustusega patsientide annust kohandada. Xeplion'i ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens < 50 ml/min) (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksakahjustus

Andmed raske maksakahjustusega patsientide kohta puuduvad (Child-Pugh' klass C). Paliperidooni kasutamisel sellistel patsientidel on soovitatav ettevaatlik olla.

Vanemaealised dementsust põdevad patsiendid

Xeplion'i ei ole uuritud vanemaealistel dementsust põdevatel patsientidel. Xeplion'i tuleb kasutada ettevaatusega dementsust põdevatel eakatel insuldi riskiteguritega patsientidel.

Allpool kirjeldatud kogemust risperidooniga peetakse kehtivaks ka paliperidooni puhul.

Üldine suremus

17 kontrollitud kliinilise uuringu metaanalüüsis oli vanemaealistel dementsust põdevatel patsientidel, keda raviti muude ebatüüpiliste antipsühhootikumidega, kaasa arvatud risperidoon, aripiprasool, olansapiin ja kvetiapiin, võrreldes platseebot tarbinutega suurenenud suremuse risk. Risperidooniga ravivate seas oli suremus 4% võrreldes 3,1%-ga platseebo puhul.

Ajuveresoonkonna kõrvaltoimed

Platseeboga kontrollitud randomiseeritud kliinilistes uuringutes dementsust põdeval populatsioonis täheldati mõne ebatüüpilise antipsühhootikumi, sh risperidooni, aripiprasooli ja olansapiini kasutamisel ligikaudu 3 korda suuremat ajuveresoonkonna kõrvaltoimete riski. Selle suurenenud riski mehhanism on teadmata.

Parkinsoni tõbi ja Lewy kehadega dementsus

Arstid peaksid kaaluma Parkinsoni tõbe ja Lewy kehadega dementsust (DLB) põdevatele patsientidele Xeplion'i välja kirjutades nii riske kui ka kasu, kuna mõlemal rühmal võib olla suurenenud maliigse neuroleptilise sündroomi esinemise risk nagu ka suurenenud tundlikkus antipsühhootikumidele. Suurenenud tundlikkus võib lisaks ekstrapüramidaalsetele sümptomitele avalduda segasuse, vaimse nüristumise, kehahoiaku ebastabiilsuse ja sagedaste kukkumiste näol.

Priapism

Alfa-adrenergilise blokeeriva toimega antipsühhootikumid (sh risperidoon) võivad teadete kohaselt priapismi tekitada. Turustamisjärgse järelevalve ajal on teatatud ka priapismi esinemisest suukaudse paliperidooni manustamisel, mis on risperidooni aktiivne metaboliit. Patsiente tuleks informeerida, et kui priapism 4 tunni jooksul ei kao, siis peaksid nad kiiresti meditsiinilist abi otsima.

Kehatemperatuuri reguleerimine

Antipsühhootikumidel on omadus segada keha võimet kehasisest temperatuuri vähendada. Tuleks olla ettevaatlik Xeplion'i väljakirjutamisel patsientidele, kes kogevad seisundeid, mis võivad kehasisese temperatuuri tõusule kaasa aidata, nt järjekindel treenimine, äärmiselt kuumas keskkonnas viibimine, samaaegne antikolinergilise toimega ravimpreparaatide manustamine või vedelikukaotuse all kannatamine.

Venoosne trombemboolia

Antipsühhootikumide kasutamisel on teatatud venoosse trombemboolia (VTE) esinemise juhtudest. Kuna antipsühhootikumidega ravitavatel patsientidel kaasuvad sageli VTE omandatud riskitegurid, tuleks enne Xeplion-ravi ja selle ajal kõik võimalikud VTE riskitegurid tuvastada ning ennetavad meetmed kasutusele võtta.

Antiemeetiline efekt

Paliperidooniga tehtud prekliinilistes uuringutes täheldati antiemeetilist toimet. See toime võib inimestel esinedes varjata teatud ravimpreparaatide üleannustamist või selliste seisundite tunnuseid ja sümptomeid nagu soolesulgus, Reye sündroom ja ajukasvaja.

Manustamine

Tuleb olla hoolikas, et vältida Xeplion'i tahtmatut veresoonde süstimist.

Operatsiooniaegne lõdva iirise sündroom

Patsientidel, kes saavad raviks alfa 1a-adrenergilise toime vastaseid ravimpreparaate, nt Xeplion'i, on katarakti operatsiooni ajal täheldatud operatsiooniaegset lõdva iirise sündroomi (IFIS, *Intraoperative floppy iris syndrome*) (vt lõik 4.8).

IFIS võib suurendada silma tüsistuste riski operatsiooni ajal ja pärast seda. Enne operatsiooni tuleb silmakirurgi teavitada käesolevast või varasemast alfa 1a-adrenergilise toime vastaste ravimpreparaatide kasutamisest. Võimalikku kasu alfa 1-blokaatorravi katkestamisest enne katarakti operatsiooni ei ole uuritud ning seda tuleb kaaluda riskidega, mis tulenevad antipsühhootikumravi katkestamisest.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tuleks olla ettevaatlik Xeplion'i väljakirjutamisel koos ravimpreparaatidega, mis teatavasti pikendavad QT intervalli, nt IA-klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, disopüramiid) ja III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool), mõned antihistamiinikumid, mõned teised antipsühhootikumid ja mõned malaariavastased ravimid (nt meflokviiin). Loend on mõeldud viitena ja ei ole põhjalik.

Xeplion'i võime teisi ravimeid mõjutada

Paliperidoon ei põhjusta arvatavasti kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ravimpreparaatidega, mille metaboliseerijaks on tsütokroomi P-450 isoensüümid.

Teades paliperidooni peamisi mõjusid kesknärvisüsteemile (KNS) (vt lõik 4.8), tuleks Xeplion'i ettevaatlikult teiste tsentraalse toimega ravimpreparaatidega, nagu anksiolüütikumid, enamik antipsühhootikume, hüpnootikumid, opiaadid jne või alkohol, kombineerida.

Paliperidoon võib levodopa ja teiste dopamiini agonistide mõju antagoniseerida. Kui seda kombinatsiooni peetakse vajalikuks, eriti Parkinsoni tõve lõppastmes, tuleks välja kirjutada iga ravi puhul väikseim efektiivne annus.

Xeplion'i võime tõttu tekitada ortostaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.4) võib selle manustamisel teiste sama võimega raviainete, nt teiste antipsühhootikumide, tritsükliliste antidepressantidega, täheldada lisamõju.

Tuleks olla ettevaatlik paliperidooni kombineerimisel teiste ravimpreparaatidega, mis muudavad teadaolevalt krambiläve madalamaks (fenotiasiinid või butürofenoonid, tritsüklilised antidepressandid või SSRI-d, tramadool, meflokviiin jne).

Suukaudsete toimeainet prolongeeritult vabastavate paliperidoonitablettide manustamine tasakaaluseisundis (12 mg üks kord päevas) koos toimeainet prolongeeritult vabastavate divalproeks-naatriumitablettidega (500 mg kuni 2000 mg üks kord päevas) ei mõjutanud valproaadi tasakaaluseisundi farmakokineetikat.

Xeplion'i ja liitiumi koostoime uuringut pole tehtud, samas ei ole farmakokineetiline koostoime tõenäoline.

Teiste ravimite võime Xeplion'i mõjutada

In vitro uuringud näitasid, et CYP2D6 ja CYP3A4 võivad olla paliperidooni ainevahetusega minimaalselt seotud, kuid puuduvad nii *in vitro* kui ka *in vivo* ilmingud, et need isoensüümid mängiksid paliperidooni ainevahetuses olulist rolli. Suukaudse paliperidooni manustamine paroksetiini, tugeva CYP2D6 inhibiitoriga samaaegselt ei näidanud paliperidooni farmakokineetika suhtes kliiniliselt olulist mõju.

Suukaudse toimeainet prolongeeritult vabastava paliperidooni manustamine üks kord päevas koos karbamasepiini 200 mg annusega kaks korda päevas põhjustas keskmises tasakaaluseisundis paliperidooni väärtuste C_{max} ja AUC ligikaudu 37% vähenemise. Selle vähenemise põhjuseks on olulisel määral 35% paliperidooni neeru kliirensi suurenemine, mis on tõenäoliselt karbamasepiini tekitatud neerude P-gp induksiooni tagajärg. Muutumatu kujul uriini eritunud toimeaine hulga väike kahanemine viitab sellele, et karbamasepiini koosmanustamisel on CYP ainevahetusele ja paliperidooni biosaadavusele väike mõju. Suuremate karbamasepiini annuste korral võib tulla ette paliperidooni kontsentratsioonide suuremaid langusi vereplasmas. Karbamasepiiniga ravi alustamisel tuleks Xeplion'i annust uuesti hinnata ja vajadusel suurendada. Vastupidi, karbamasepiinravi katkestamisel tuleks Xeplion'i annust uuesti hinnata ja vajadusel vähendada.

Suukaudse toimeainet prolongeeritult vabastava paliperidoonitableti ühe annuse manustamine (12 mg) koos toimeainet prolongeeritult vabastavate divalproeks-naatriumitablettidega (kaks 500 mg tabletti üks kord päevas) põhjustas paliperidooni väärtuste C_{max} ja AUC ligikaudu 50% tõusu, mis oli tõenäoliselt suurenenud suukaudse imendumise tagajärg. Kuna mõju süsteemsele kliirensile ei täheldatud, ei teki arvatavasti toimeainet prolongeeritult vabastavate divalproeks-naatriumitablettide ja Xeplion'i lihasesse manustatava süste kliiniliselt olulist koostoimet. Seda koostoimet ei ole Xeplion'il uuritud.

Xeplion'i samaaegne kasutamine risperidooni või suukaudse paliperidooniga

Kuna paliperidoon on risperidooni peamine aktiivne metaboliit, tuleb Xeplion'i pikemaajasel manustamisel koos risperidooni või suukaudse paliperidooniga rakendada ettevaatust. Xeplion'i ja teiste antipsühhootikumide samaaegse kasutamise kohta on vähe ohutusandmeid.

Xeplion'i samaaegne kasutamine psühhostimulantidega

Psühhostimulantide (nt metüülfenidaat) kasutamine kombinatsioonis paliperidooniga võib põhjustada ekstrapüramidaalsümptomite teket ühe või mõlema ravi muutmise ajal (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Paliperidooni kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavaid andmeid. Lihasesse süstitud paliperidoonpalmitaat ja suukaudselt manustatud paliperidoon ei olnud loomkatsetes teratogeensed, kuid täheldati muud tüüpi kahjulikke toimeid reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Raseduse kolmandal trimestril paliperidooniga kokku puutunud vastsündinutel on risk kõrvaltoimete, sealhulgas ekstrapüramidaalhäirete ja/või võõrutusnähtude tekkeks, mis võivad sünnitusjärgselt erineda nii raskusastme kui ka kestuse poolest. On olnud teateid agitatsiooni, hüpertoonia, hüpotoonia, värisemise, unisuse, hingamispuudulikkuse või toitumise probleemide esinemisest. Seetõttu tuleb neid vastsündinuid hoolikalt jälgida. Xeplion'i ei tohiks raseduse ajal kasutada, kui see ei ole just selgelt vajalik.

Imetamine

Paliperidoon eritub rinnapiima sellises koguses, et kui imetavatele naistele manustatakse raviannuseid, mõjutab see tõenäoliselt rinnalast. Xeplion'i ei tohiks imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes ei ole asjakohaseid mõjusid täheldatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Paliperidoon mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, kuna sellel on võimalikud mõjud närvisüsteemile ja nägemisele, nt sedatsioon, unisus, süngoop, ähmane nägemine (vt lõik 4.8). Seega ei ole patsientidel soovitatav autot juhtida ega masinatega töötada, kuni nende individuaalne tundlikkus Xeplion'i suhtes pole teada.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes teatati kõige sagedamini järgmistest kõrvaltoimetest: unetus, peavalu, ärevus, ülemiste hingamisteede infektsioon, süstekoha reaktsioon, parkinsonism, kehakaalu suurenemine, akatiisia, agiteeritus, sedatsioon/somnolentsus, iiveldus, kõhukinnisus, pearinglus, lihas-skeleti valu,

tahhükardia, treemor, kõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, kurnatus ja düstoonia. Nendest kõrvaltoimetest paistsid akatiisia ja sedatsioon/somnolentsus olevat seotud ravimi annusega.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Järgnevalt on toodud kõik kõrvaltoimed, mille esinemisest on teatatud paliperidooni kasutamisel vastavalt paliperidoonpalmitaadi kliinilistes uuringutes kasutatud esinemissageduste kategooriatele. Kasutati järgmisi termineid ja esinemissagedusi: *väga sage* ($\geq 1/10$); *sage* ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); *aeg-ajalt* ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); *harv* ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); *väga harv* ($< 1/10\ 000$) ja *teadmata* (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

| Organsüsteemi klass | Kõrvaltoimed | | | | |
|---|---------------------|--|---|---|---------------------------|
| | Esinemissagedus | | | | |
| | Väga sage | Sage | Aeg-ajalt | Harv | Teadmata |
| Infektsioonid ja infestatsioonid | | Ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon, gripp | Pneumoonia, bronhiit, hingamisteede infektsioon, sinusiit, tsüstiit, kõrvainfektsioon, tonsilliit, onühhomükoos, tselluliit, subkutaanne abstsess | Silma infektsioon, akarodermatiit | |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | | | Valgete vereliblede arvu vähenemine, aneemia | Neutropeenia, trombotsütopeenia, eosinofiilide arvu suurenemine | Agranulotsütoos |
| Immuunsüsteemi häired | | | Ülitundlikkus | | Anafülaktiline reaktsioon |
| Endokriinsüsteemi häired | | Hüperprolaktineemia ^b | | Antidiureetilise hormooni liignõristus, glükoos uriinis | |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | | Hüperglükeemia, kaalutõus, kehakaalu vähenemine, vähenenud isu | Melliitdiabeet ^d , hüperinsulineemia, suurenenud isu, anoreksia, suurenenud vere triglütseriidide sisaldus, suurenenud vere kolesterool | Diabeetiline ketoatsidoos, hüperglükeemia, polüdipsia | Vee intoksikatsioon |
| Psühhiaatrilised häired | Unetus ^c | Erutus, masendus, ärevus | Unehäired, mania, libiido vähenemine, närvilisus, luupainajad | Katatoonia, segasusseisund, somnambuulia, emotsionaalne tuimus, anorgasmia | Unega seotud söömishäire |
| Närvisüsteemi häired | | Parkinsonism ^c , akatiisia ^c , sedatsioon/unisus, düstoonia ^c , peeringlus, düskineesia ^c , treemor, peavalu | Tardiivne düskineesia, sünnikoop, psühhomotoorne hüperaktiivsus, asendist tulenev peeringlus, tähelepanu häire, düsartria, düsgeusia, hüpoesteesia, paresteesia | Maligne neuroleptiline sündroom, tserebraalne isheemia, vastuse puudumine ärritajate suhtes, teadvuskaotus, teadvustaseme langus, krampid ^e , tasakaaluhäire, koordineerimishäire, pea kõigutamine | Diabeetiline kooma |

| | | | | | |
|---|--|---|--|---|--|
| Silma kahjustused | | | Ähmane nägemine, konjunktiviit, kuivsilmsus | Glaukoom, silma liikumishäire, silmade pööritlemine, fotofobia, suurenenud pisaravool, silma hüperemeia | Lõdva iirise sündroom (operatsiooni-aegne) |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | | | Vertigo, tinnitus, kõrvavalu | | |
| Südame häired | | Tahhükardia | Atrioventrikulaarne blokaad, südame juhtehäire, QT intervalli pikenemine EKG-l, asendist tulenev ortostaatilise tahhükardia sündroom, bradükardia, kõrvalekalded elektrokardiogrammil, palpitatsioonid | Kodade virvendus, siinusrütmia | |
| Vaskulaarsed häired | | Hüpertensioon | Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon | Kopsuemboolia, venoosne tromboos, õhetus | Isheemia |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | | Kõha, nina kongestsioon | Düspnoe, farüngo-laringeaalne valu, ninaverejooks | Uneapnoe sündroom, kopsu kongestsioon, hingamisteede kongestsioon, räginald, vilisev hingamine | Hüper-ventilatsioon, aspiratsiooni-pneumoonia, düsfoonia |
| Seedetrakti häired | | Kõhuvalu, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, düspepsia, hambavalu | Ebamugavustunne kõhus, gastroenteriit, düsfaagia, suukuivus, meteorism | Pankreatiit, soolte obstruktsioon, keele paistetus, roojapidamatus, fekaloom, heiliit | Iileus |
| Maksa ja sapiteede kahjustused | | Transaminaaside aktiivsuse tõus | Gamma-glutamüül-transferraasi taseme tõus, maksa ensüümide aktiivsuse tõus | | Ikterus |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | | | Ürtikaaria, pruritus, lööve, alopeetsia, ekseem, kuiv nahk, erüteem, akne | Ravimilööve, hüperkeratoos, seborroiline dermatiit, kõõm | Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs, angioödeem, naha värvuse muutus |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | | Lihaskoevalu, seljavalu, artralgia | Kreatiinfosfokinaasi taseme tõus veres, lihasspasmid, liigeste jäikus, lihaskõõm | Rabdomüolüüs, liigeseturse | Ebanormaalne kehahoiak |
| Neerude ja kuseteede häired | | | Uriinipidamatus, pollakisuuria, düsuuria | Uriinipeetus | |

| | | | | | |
|--|--|--|---|---|---|
| Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid | | | | | Ravimi ärajätusündroom vastsündinutel (vt lõik 4.6) |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | | Amenorröa | Ereksioonihäire, ejakulatsioonihäire, menstruaalsiooni-häire ^e , günekomastia, galaktorröa, seksuaalfunktsiooni häire, valu rinnanäärmes | Priapism, ebamugavustunne rinnanäärmes, rindade turse, rindade suurenemine, eritis tupest | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | | Pürektsia, astenia, kurnatus, süstekoha reaktsioon | Näo turse, ödeem ^e , kehatemperatuuri tõus, ebanormaalne kõnnak, valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, halb enesetunne, induratsioon | Hüpotermia, külmavärinad, janu, ravimi ärajätusündroom, abstsess süstekohal, tselluliit süstekohal, tsüst süstekohal, hematoom süstekohal | kehatemperatuuri langus, nekroos süstekohal, haavand süstekohal |
| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused | | | Kukkumine | | |

- ^a Kõrvaltoimete esinemissageduseks on „teadmata“, sest paliperidoonpalmitaadi kliinilistes uuringutes neid ei täheldatud. Andmed nende kõrvaltoimete kohta on saadud kas spontaansetest turuletulekujärgsetest teadetest, mille esinemissagedust ei saa hinnata, või on tuletatud risperidooni (mistahes ravimvorm) või suukaudse paliperidooni kliiniliste uuringute andmetest ja/või turuletulekujärgsetest teadetest.
- ^b Vt allpool lõik „Hüperprolaktineemia“.
- ^c Vt allpool lõik „Ekstrapüramidaalsed sümptomid“.
- ^d Platseebokontrolliga uuringus teatati mellitidiabeedist 0,32%-l Xeplion-ravi saanud uuritavatest võrreldes vastava määraga 0,39% platseeborühmas. Üldine esinemissagedus kõigis kliinilistes uuringutes Xeplion'iga ravi saanud uuritavatel oli 0,65%.
- ^e **Unetuse mõiste alla kuuluvad:** algne unetus, keskperioodi unetus. **Krampide mõiste alla kuuluvad:** *grand mal* krampid; **turse mõiste alla kuuluvad:** generaliseerunud turse, perifeerne turse, vedelikupeetus. **Menstruaalsioonihäire mõiste alla kuuluvad:** hilinenud menstruaatsioon, ebaregulaarne menstruaatsioon, oligomenorröa.

Risperidooni ravimvormidega täheldatud kõrvaltoimed

Paliperidoon on risperidooni aktiivne metaboliit, mistõttu nende koostisainete (sh nii suukaudsed kui süsteravimvormid) kõrvaltoimed on asjakohased mõlema puhul.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Anafülaktiline reaktsioon

Turuletulekujärgsel perioodil on harvadel juhtudel teatatud anafülaktilisest reaktsioonist pärast Xeplion'i süstet patsientidel, kes varem talusid suukaudset risperidooni või suukaudset paliperidooni (vt lõik 4.4).

Süstekoha reaktsioonid

Kõige sagedasem süstekohaga seotud kõrvaltoime on valu. Enamik teatatud reaktsioonidest on kerge või mõõduka tõsidusega. Katsealuste hinnangud süstekoha valulikkuse kohta visuaalse analoogi skaalal vähenesid üldiselt aja jooksul sageduse ja intensiivsuse poolest kõikides 2. ja 3. etapi Xeplion'i uuringutes. Deltalihasesse tehtud süsteid tajuti veidi valusamana kui vastavaid tuharalihase süsteid. Muud süstekoha reaktsioonid olid peamiselt kerge intensiivsusega ning hõlmasid süstekoha kõvastumist (sage), pruritust (aeg-ajalt) ja mügaraid (harv).

Ekstrapüramidaalsed sümptomid (EPS)

EPS hõlmas kõiki järgnevaid termineid: parkinsonism (siia kuuluvad liigne süljeeritus, lihas-skeleti jäikus, parkinsonism, süljevool, hammasratta tüüpi jäikus, bradükineesia, hüpokineesia, maskitaoline nägu, lihaspinge, akineesia, kuklakangestus, lihasjäikus, parkinsoni kõnnak, glabellaarrefleksi häire, parkinsonismi rahuoleku treemor), akatiisia (siia kuuluvad akatiisia, rahutus, hüperkineesia ja rahutute jalgade sündroom), düskineesia (düskineesia, lihastõmbused, koreatetoos, atetoos ja müokloonus), düstoonia (siia kuuluvad düstoonia, hüpertoonia, kõõrkael, tahtmatud lihaskokkutõmbed, lihaskontraktuurid, blefarospasm, okulogüratsioon, keele paralüüs, näo spasm, larüngospasm, müotoonia, opistotoonus, orofarüంగాalne spasm, pleurototoonus, keelespasm ja trism) ja treemor. Peab märkima, et haaratud on laiem sümptomite spekter, mis ei pruugi olla tingimata ekstrapüramidaalset päritolu.

Kaalutõus

13-nädalases uuringus, milles kasutati 150 mg alustusannust, näitas ebatavalise kaalutõusu ($\geq 7\%$) läbi teinud katsealuste osakaal annusega seotuse trendi; platseeborühmas oli kaalutõusu määr 5% võrreldes 6%, 8% ja 13% määraga vastavalt Xeplion'i 25 mg, 100 mg ja 150 mg annustega rühmades.

Pikaajalise korduvuse ennetamise uuringu 33-nädalase avatud ülemineku/säilitusperioodi jooksul vastas 12% Xeplion'iga ravitud katsealustest sellele kriteeriumile ($\geq 7\%$ kaalutõus kahekordse pimekatse etapist lõpp-punktini); keskmine (SD) kaalumuutus võrreldes avatud uuringu lähteväärtusega oli +0,7 (4,79) kg.

Hüperprolaktineemia

Kliinilistes uuringutes jälgiti Xeplion'i saavate mõlemast soost katsealuste mediaanset prolaktiini taseme tõusu seerumis. Prolaktiini tasemete tõusmist puudutavate kõrvaltoimete esinemisest (nt amenorröa, galaktorröa, menstruaatsioonitsükli häired, günekomastia) teatati kokku < 1% katsealustel.

Klassi mõjud

Antipsühhootikumide kasutamisel võib esineda QT pikenemist, ventrikulaarseid arütmiaid (ventrikulaarset fibrillatsiooni, ventrikulaarset tahhükardiat), seletamatut äkksurma, südame seiskumist ja *torsade de pointes*'i.

Antipsühhootikumide manustamisel on teatatud venoosse trombemboolia, sh kopsuemboolia ja süvaveeni tromboosi esinemise juhtudest (sagedus teadmata).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üldiselt on arvatavateks tunnusteks ja sümptomiteks paliperidooni tuntud farmakoloogiliste mõjude liialdatud tagajärjed, st uimasus ja sedatsioon, tahhükardia ja hüpotensioon, QT pikenemine ja ekstrapüramidaalsed sümptomid. Suukaudse paliperidooni üleannustamisel on teatatud *torsade de pointes*'i ja ventrikulaarse fibrillatsiooni esinemisest patsiendil. Akuutse üleannustamise korral tuleks kaaluda võimalust, et kasutatud on mitmeid ravimeid.

Ravi

Ravivajaduste ja taastumise hindamisel tuleks arvesse võtta ravimi omadust vabastada toimeainet prolongeeritult ja paliperidooni pikka eliminatsiooni poolväärtusaega. Paliperidoonil ei ole kindlat

antidooti. Rakendada tuleks üldiseid toetavaid ravivõtteid. Vabastage hingamisteed ja säilitage nende avatus ning tagage piisav hapnikuvarustus ja ventilatsioon.

Kohe tuleks alustada südame-veresoonkonna talitluse jälgimist ja see peaks hõlmama pidevat elektrokardiograafilist jälgimist võimalike arütmiate tuvastamiseks. Hüpotensiooni ja vereringe seiskumise ravimiseks tuleks rakendada vastavaid meetmeid, nagu intravenoosne vedeliku ja/või sümpatomimeetiliste ainete manustamine. Tõsiste ekstrapüramidaalsete sümptomite korral tuleks manustada antikolinergilisi aineid. Patsienti tuleks taastumiseni hoolikalt valvata ja jälgida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühholleptikumid, teised antipsühhootilised ained, ATC-kood: N05AX13

Xeplion sisaldab (+)- ja (-)-paliperidooni ratseemilist segu.

Toimemehhanism

Paliperidoon on monoamiini mõjudega selektiivne blokaator, mille farmakoloogilised omadused erinevad traditsiooniliste neuroleptikumide farmakoloogilistest omadustest. Paliperidoon on tugevalt seotud serotonergiliste 5-HT₂- ja dopaminergiliste D₂-retseptoritega. Paliperidoon blokeerib ka alfa 1-adrenergilisi retseptoreid ja veidi vähem H₁-histaminergilisi ja alfa 2-adrenergilisi retseptoreid. (+)- ja (-)-paliperidooni enantiomeeride farmakoloogiline aktiivsus on kvalitatiivselt ja kvantitatiivselt sarnane.

Paliperidoon ei ole seotud kolinergiliste retseptoritega. Kuigi paliperidoon on tugev D₂-antagonist, mis usutavasti leevendab skisofreenia positiivseid sümptomeid, põhjustab see vähem katalepsiat ja vähendab motoorseid funktsioone vähem kui traditsioonilised neuroleptikumid. Domineeriv tsentraalse serotoniini antagonism võib vähendada paliperidooni ekstrapüramidaalsete kõrvaltoimete põhjustamise tendentsi.

Kliiniline efektiivsus

Skisofreenia akuutne ravi

Xeplion'i efektiivsus skisofreenia akuutses ravis tõestati neljas lühiajalises (üks 9-nädalane ja kolm 13-nädalast), randomiseeritud, platseeboga kontrollitud, fikseeritud annusega kahekordse pimekatsega uuringus, milles uuriti akuutselt taastilmnevate sümptomitega täiskasvanud haiglapatsiente, kes vastasid skisofreenia DSM-IV kriteeriumitele. Xeplion'i fikseeritud annuseid manustati 9-nädalases uuringus 1., 8. ja 36. päeval ning 13-nädalastes uuringutes lisaks 64. päeval. Täiendavaid suukaudseid antipsühhootilisi aineid skisofreenia akuutse ravi ajal Xeplion'iga vaja ei olnud. Esmaseks tulemusnäitajaks määrati positiivsete ja negatiivsete sümptomite skaala (PANSS) üldskoori vähenemine; tulemused on näha alltoodud tabelis. PANSS on kinnitatud mitmeüksuseline nimekiri, mis koosneb viiest tegurist positiivsete sümptomite, negatiivsete sümptomite, korratute mõtete, kontrollimatu vaenulikkuse/erutuse ja ärevuse/depressiooni hindamiseks. Funktsioneerimise hindamiseks kasutati isikliku ja sotsiaalse toimetuleku (PSP) skaalat. PSP on kinnitatud arsti hinnanguskaala, mis mõõdab isiklikku ja sotsiaalset funktsioneerimist neljas valdkonnas: sotsiaalselt kasulikud tegevused (töö ja õpingud), isiklikud ja sotsiaalsed suhted, enese eest hoolitsemine ning häirivad ja agressiivsed käitumised.

13-nädalases uuringus (n = 636), milles võrreldi kolme fikseeritud Xeplion'i annust (esimene 150 mg süste deltalihasesse, millele järgnes kolm tuharalihasesse või deltalihasesse süstitud annust: kas 25 mg 4 nädala kohta, 100 mg 4 nädala kohta või 150 mg 4 nädala kohta) platseeboga, olid kõik kolm Xeplion'i annust PANSS-i kogutulemuse paranemises platseebost üle. Selles uuringus näitasid ravirühmad, kelle annuseks oli 100 mg 4 nädala kohta ja 150 mg 4 nädala kohta, kuid mitte 25 mg 4 nädala kohta, PSP tulemustes platseebo suhtes statistilist üleolekut. Need tulemused toetavad

efektiivsust kogu ravi jooksul ja PANSS-i tulemuste paranemist; efektiivsust märgati juba 4. päeval ja 8. päevaks võis täheldada 25 mg ja 150 mg Xeplion'i annuseid saanud rühmade olulist eraldumist platseebot manustanud rühmadest.

Teiste uuringute tulemused kasvatasid statistiliselt olulisi tulemusi Xeplion'i kasuks, välja arvatud 50 mg annuse puhul ühes uuringus (vt alltoodud tabel).

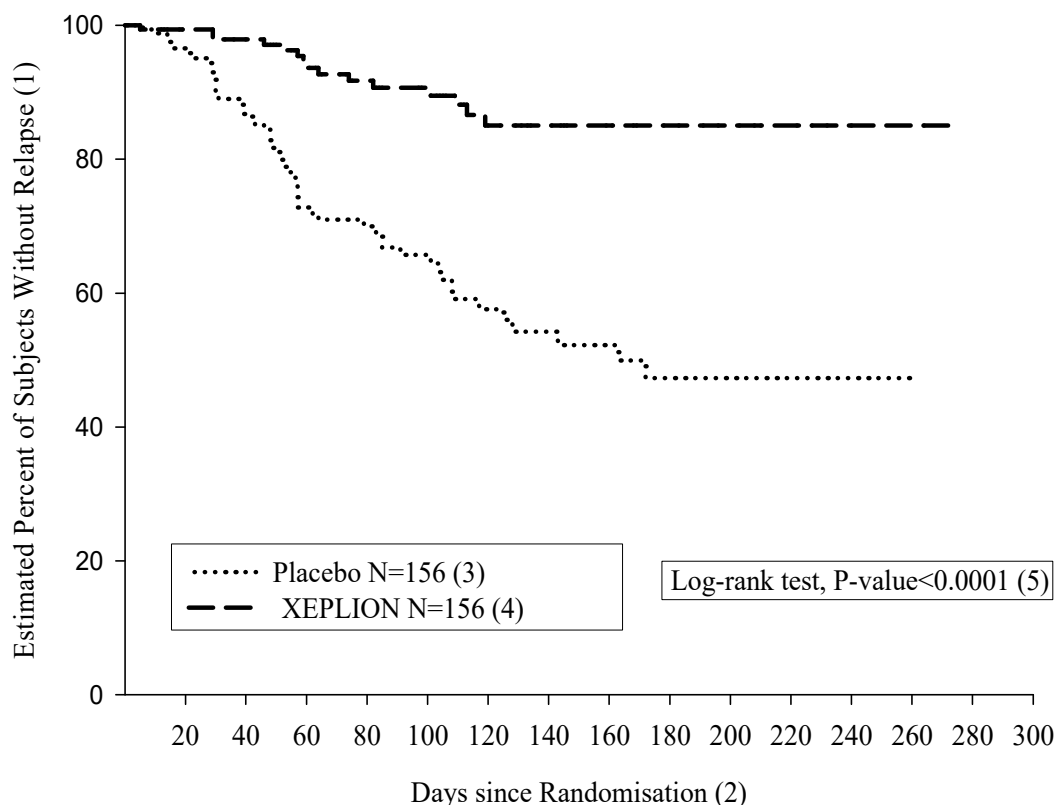
| Skisofreenia positiivsete ja negatiivsete sümptomite skaala (PANSS) kogutulemus – muutused lähteväärtusest lõpp-punktini – LOCF uuringute R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 ja R092670-PSY-3007 jaoks: esmase efektiivsuse analüüsikomplekt | | | | | |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | Platseebo | 25 mg | 50 mg | 100 mg | 150 mg |
| R092670-PSY-3007* | | | | | |
| Keskmine lähteväärtus (SD) | n = 160 86,8 (10,31) | n = 155 86,9 (11,99) | | n = 161 86,2 (10,77) | n = 160 88,4 (11,70) |
| Keskmine muutus (SD) | -2,9 (19,26) | -8,0 (19,90) | -- | -11,6 (17,63) | -13,2 (18,48) |
| P-väärtus (platseeboga võrreldes) | -- | 0,034 | -- | < 0,001 | < 0,001 |
| R092670-PSY-3003 | | | | | |
| Keskmine lähteväärtus (SD) | n = 132 92,4 (12,55) | | n = 93 89,9 (10,78) | n = 94 90,1 (11,66) | n = 30 92,2 (11,72) |
| Keskmine muutus (SD) | -4,1 (21,01) | -- | -7,9 (18,71) | -11,0 (19,06) | -5,5 (19,78) |
| P-väärtus (platseeboga võrreldes) | -- | -- | 0,193 | 0,019 | -- |
| R092670-PSY-3004 | | | | | |
| Keskmine lähteväärtus (SD) | n = 125 90,7 (12,22) | n = 129 90,7 (12,25) | n = 128 91,2 (12,02) | n = 131 90,8 (11,70) | -- |
| Keskmine muutus (SD) | -7,0 (20,07) | -13,6 (21,45) | -13,2 (20,14) | -16,1 (20,36) | -- |
| P-väärtus (platseeboga võrreldes) | -- | 0,015 | 0,017 | < 0,001 | -- |
| R092670-SCH-201 | | | | | |
| Keskmine lähteväärtus (SD) | n = 66 87,8 (13,90) | | n = 63 88,0 (12,39) | n = 68 85,2 (11,09) | -- |
| Keskmine muutus (SD) | 6,2 (18,25) | -- | -5,2 (21,52) | -7,8 (19,40) | -- |
| P-väärtus (platseeboga võrreldes) | -- | -- | 0,001 | < 0,0001 | -- |

* Uuringu R092670-PSY-3007 puhul manustati kõikide Xeplion'i ravirühmade katsealustele 1. päeval 150 mg ravi alustusannus, millele järgnes edaspidi määratud annus.

Märkus: tulemuse negatiivne muutus tähistab selle paranemist.

Sümptomite üle kontrolli säilitamine ja skisofreenia sümptomite taasilmnemise edasilükkamine

Xeplion'i efektiivsus sümptomite kontrollimisel ja skisofreenia sümptomite taasilmnemise edasilükkamisel tõestati pikemaajalise, platseeboga kontrollitud, paindlike annustega kahekordse pimekatsega, mis hõlmas 849 täiskasvanud katsealust, kelle hulgas ei olnud eakaid ja kes vastasid skisofreenia DSM-IV kriteeriumitele. Uuring sisaldas 33-nädalast avatud akuutset ravi ja stabiliseerimisetappi, randomiseeritud, platseeboga kontrollitud kahekordse pimekatse etappi sümptomite taasilmnemise jälgimiseks ja 52-nädalast avatud pikendusperioodi. Uuringus manustati igakuiselt Xeplion'i 25, 50, 75 ja 100 mg annuseid; 75 mg annus oli lubatud vaid 52-nädalasel avatud pikendusperioodil. Katsealused said esialgu 9-nädalase üleminekuaja kestel Xeplion'i paindlikke annuseid (25...100 mg), millele järgnes 24-nädalane säilitusperiood, kus katsealuste PANSS-i tulemus pidi olema ≤ 75 . Annuste kohandamine oli lubatud ainult säilitusperioodi esimesel 12 nädalal. Kokku 410 stabiliseeritud patsienti jaotati juhuslikult Xeplion'i (mediaanne kestus 171 päeva [vahemik 1 päevast kuni 407 päevani]) või platseebot (mediaanne kestus 105 päeva [vahemik 8 päevast kuni 441 päevani]) manustajateks, kuni nad kogesid varieeruva pikkusega kahekordse pimekatse etapis skisofreenia sümptomite taasilmnemist. Katse peatati varakult efektiivsuse huvides, kuna Xeplion'iga ravitud patsientide puhul täheldati, et sümptomite taasilmnemise aeg on võrreldes platseebot manustanud patsientidega (riskitegur = 4,32; 95% CI: 2,4...7,7) oluliselt pikem ($p < 0,0001$, joonis 1).



Joonis 1. Kaplan-Meieri sümptomite taasilmnemisaja diagramm – vaheanalüüs (ravikavatsuse vaheanalüüsikomplekt)

- (1) Sümptomite taasilmnemist mittekogenud katsealuste hinnanguline protsent
- (2) Päevade arv alates randomiseerimisest
- (3) Platseebo N = 156
- (4) XEPLION N = 156
- (5) Logaritmiline astaktest, P-väärtus < 0,0001

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Xeplion'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta skisofreenia puhul (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Paliperidoonpalmitaat on paliperidooni palmitaatestrist eelravim. Paliperidoonpalmitaadi äärmiselt madala vees lahustuvuse tõttu lahustub see lihasesse süstimise järel aeglaselt, enne kui see paliperidooniks hüdrolüüsitakse ja suurde vereringesse imendub. Ühe lihasesse süstitud annuse järel tõusevad paliperidooni kontsentratsioonid vereplasmas järk-järgult, saavutades maksimaalsed vereplasma kontsentratsioonid mediaanselt 13 päevaga (T_{max}). Toimeaine vabanemine algab juba 1. päeval ja kestab vähemalt 4 kuud.

Pärast ühekordsete annuste deltalihasesse süstimist (25...150 mg) täheldati keskmiselt 28% kõrgemat väärtust C_{max} kui tuharalihasesse süstimisel. Kaks esialgset deltalihasesse süstitavat annust (150 mg 1. päeval ja 100 mg 8. päeval) aitavad kiiresti ravikontsentratsioone saavutada. Xeplion'i vabanemise profiili ja annustamisrežiimi tulemuseks on stabiilsed ravikontsentratsioonid. Paliperidooni täielik toime pärast Xeplion'i manustamist oli 25...150 mg annuste vahemikus annusega proportsioonis ja üle 50 mg annuste puhul väärtusega C_{max} ebaproportsionaalne. Xeplion'i 100 mg annuse keskmine

maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni suhe tasakaaluseisundis oli tuharalihasesse manustamise järel 1,8 ning deltalihasesse manustamise järel 2,2. Paliperidooni mediaanne näiv poolväärtusaeg pärast Xeplion'i manustamist 25...150 mg annuste vahemikus varieerus 25 päevast 49 päevani.

Paliperidoonpalmitaadi absoluutne biosaadavus Xeplion'i manustamise järel on 100%.

Pärast paliperidoonpalmitaadi manustamist muutuvad (+)- ja (-)-paliperidooni enantiomeerid vastastikku, saavutades AUC (+) ja (-) suhte, mis on ligikaudu 1,6...1,8.

Ratseemilise paliperidooni seonduvus vereplasma proteiiniga on 74%.

Biotransformatsioon ja eritumine

Üks nädal pärast ühe suukaudse 1 mg kohese vabanemisega ¹⁴C-paliperidooni annuse manustamist eritus 59% annusest muutumatu kujul uriini, mis näitas, et paliperidooni ei omastata ulatuslikult maksas. Umbes 80% manustatud radioaktiivsusest oli leitav uriinis ning 11% fekaalides. *In vivo* tuvastati neli ainevahetusrada, millest mitte ükski ei moodustanud rohkem kui 6,5% annusest: dealküülimine, hüdroksüülimine, dehüdrogeenimine ja bensisoksasooli lõhenemine. Kuigi *in vitro* uuringud pakkusid, et CYP2D6-l ja CYP3A4-l on paliperidooni ainevahetuses oma osa, ei ole *in vivo* tõendeid, et need isoensüümid mängiksid paliperidooni ainevahetuses olulist rolli. Populatsiooni farmakokineetika analüüs ei näidanud pärast paliperidooni suukaudset manustamist paliperidooni näivas kliirensis CYP2D6 substraatide ulatuslike metaboliseerijate ja kehvade metaboliseerijate vahel mitte mingisugust tajutavat erinevust. Inimese maksa mikroosomide *in vitro* uuringud näitasid, et paliperidoon ei takista oluliselt ravimpreparaatide ainevahetust, mille metaboliseerijaks on tsütokroomi P450 isoensüümid, sh CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ja CYP3A5.

In vitro uuringud on näidanud, et paliperidoon on P-gp substraat ja kõrgete kontsentratsioonide juures P-gp nõrk inhibiitor. *In vivo* andmed puuduvad ja kliiniline asjakohasus on teadmata.

Pikatoimelise paliperidoonpalmitaadi süste versus suukaudne toimeainet prolongeeritult vabastav paliperidoon

Xeplion on mõeldud paliperidooni vabanemiseks organismis kuu aja jooksul, samas kui toimeainet prolongeeritult vabastavat suukaudset paliperidooni manustatakse iga päev. Xeplion'i alustusrežiim (150 mg/100 mg deltalihasesse 1. päeval/8. päeval) on mõeldud tasakaaluseisundis paliperidooni kontsentratsioonide kiireks saavutamiseks ravi alustamisel täiendavaid suukaudseid preparaate kasutamata.

Üldised plasma alustustasemed Xeplion'i kasutamisel jäid 6...12 mg toimeainet prolongeeritult vabastava suukaudse paliperidooniga täheldatud toimevahemikku. Xeplion'i alustusrežiimi kasutamine võimaldas patsientidel isegi minimaalse kontsentratsiooniga eelannuse päevadel (8. päev ja 36. päev) sellesse 6...12 mg toimeainet prolongeeritult vabastava suukaudse paliperidooni toimeaknasse jääda. Kahe ravimi vaheliste mediaansete farmakokineetiliste profiilide erinevuste tõttu tuleks nende toodete farmakokineetiliste omaduste otsesel võrdlemisel ettevaatlik olla.

Maksakahjustus

Maks ei metaboliseeri ulatuslikult paliperidooni. Kuigi Xeplion'i ei uuritud maksakahjustusega patsientidel, ei ole kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientide puhul annuse kohandamine nõutav. Mõõduka maksakahjustusega katsealustel suukaudse paliperidooniga tehtud katses (Child-Pugh' klass B) olid vabanenud paliperidooni kontsentratsioonid vereplasmas tervete katsealuste omadega sarnased. Paliperidooni ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel.

Neerukahjustus

Ühe suukaudse 3 mg annusega toimeainet prolungeeritult vabastava paliperidoonitableti käitumist uuriti erinevate neerutalitluse astmetega katsealustel. Paliperidooni eritumine vähenes koos väheneva hinnangulise kreatiini kliirensiga. Paliperidooni totaalne kliirens vähenes neerutalitluse kahjustusega patsientidel keskmiselt 32% kerge (CrCl = 50 väärtusele < 80 ml/min), 64% mõõduka (CrCl = 30 väärtusele < 50 ml/min) ja 71% raske (CrCl = 10 väärtusele < 30 ml/min) neerukahjustuse korral, mis vastab toime keskmisele suurenemisele (AUC_{inf}) 1,5, 2,6 ja 4,8 korda võrreldes tervete katsealuste vastavate väärtustega. Vastavalt piiratud arvule tähelepanekutele Xeplion'i kasutamisel kerge neerukahjustusega katsealustel ja farmakokineetilistele simulatsioonidele on soovitatav annust vähendada (vt lõik 4.2).

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsil ei leitud mingeid tõendeid vanusega seotud farmakokineetiliste muutuste kohta.

Kehamassi indeks (KMI)/kehakaal

Paliperidoonpalmitaadiga tehtud farmakokineetilised uuringud on näidanud mõnevõrra madalamaid (10...20%) paliperidooni kontsentratsioone vereplasmas patsientidel, kes on ülekaalulised või rasvunud, võrreldes normaalkaalus patsientide kontsentratsioonidega (vt lõik 4.2).

Rass

Suukaudse paliperidooniga tehtud uuringute andmete populatsiooni farmakokineetika analüüs ei ole tõestanud rassiga seotud erinevuste olemasolu paliperidooni farmakokineetilistes omadustes pärast Xeplion'i manustamist.

Sugu

Meeste ja naiste vahel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi.

Suitsetamisstaatus

Vastavalt *in vitro* uuringutele, milles kasutati inimese maksaensüüme, ei ole paliperidoon CYP1A2 substraat ja seetõttu ei tohiks suitsetamine paliperidooni farmakokineetilistele omadustele mõju avaldada. Suitsetamise mõju paliperidooni farmakokineetikale Xeplion'i kasutamisel ei ole uuritud. Suukaudsete toimeainet prolungeeritult vabastavate paliperidoonitablettidega tehtud uuringute andmetel põhinev populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas suitsetajatel veidi madalamat paliperidooni toimet kui mittesuitsetajatel. Sellel erinevusel ei ole tõenäoliselt kliinilist tähtsust.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Lihasesse süstitava paliperidoonpalmitaadi (1 kord kuus manustatav ravimvorm) ja suukaudselt manustatava paliperidooni korduvate annustega mürgisuse uuringud rotil ja koeral demonstreerisid peamiselt farmakoloogilisi mõjusid, nagu liigne rahulikkus või prolaktiini vahendatud mõjud piimanäärmetele ja suguelunditele. Paliperidoonpalmitaadiga ravitud loomadel täheldati lihasesse süstimise kohal põletikulise reaktsiooni tekkimist. Mõnel juhul moodustus mädapaiseid.

Roti reproduktiivsuse uuringutes, milles kasutati suukaudset risperidooni, mis muutub rottidel ja inimestel ulatuslikult paliperidooniks, täheldati sünnikaalu ja järeltulija ellujäämist puudutavaid kõrvaltoimeid. Pärast paliperidoonpalmitaadi manustamist tiine roti lihasesse kõige kõrgema annuseni (160 mg/kg päevas), mis vastab 4,1-kordselt inimeste maksimaalse soovitatava annuse (150 mg) toimetasemele, ei märgatud embrüotoksilisuse ega väärarengute esinemist. Teised dopamiini antagonistid on tiinetele loomadele manustamisel nende järglaste õppimisvõimele ja motoorsele arengule negatiivset mõju avaldanud.

Paliperidoonpalmitaat ja paliperidoon ei olnud genotoksilised. Suukaudse risperidooni kartsinogeensuse uuringutes rottidel ja hiirtel oli märgata ajuripatsi adenoomide (hiirel), pankrease endokriinsete adenoomide (rott) ja piimanäärme adenoomide (mõlemad liigid) esinemisjuhtude sagenemist. Hinnati lihasesse süstitud paliperidoonpalmitaadi kartsinogeenset potentsiaali rottidel. Emastel rottidel täheldati annuste 10, 30 ja 60 mg/kg kuus juures statistiliselt olulist piimanäärme adenokartsinoomide esinemisjuhtude sagenemist. Isastel rottidel ilmnes annuste 30 ja 60 mg/kg kuus juures statistiliselt oluline piimanäärme adenoomide ja kartsinoomide esinemisjuhtude sagenemine; manustatud annused vastavad 1,2 ja 2,2-kordselt inimeste maksimaalse soovitatava annuse (150 mg) toimetasemele. Neid kasvajaid võib seostada prolungeeritud dopamiini D2-antagonismiga ja hüperprolaktineemiaga. Närilistel avastatud kasvajate tähtsus on inimestele avalduva riski seisukohast teadmata.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüsorbaat 20
Polüetüleenglükool 4000
Sidrunhappe monohüdraat
Veevaba dinaatriumvesinikfosfaat
Naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 mg

1 ml suspensiooni süstlis (tsükliline olefiini kopolümeer), millel on kolbkork, tagasivoolutakisti ja otsakork (bromobutüülkumm), ning 22G 1½-tolline turvanõel (0,72 mm x 38,1 mm) ja 23G 1-tolline turvanõel (0,64 mm x 25,4 mm).

150 mg

1,5 ml suspensiooni süstlis (tsükliline olefiini kopolümeer), millel on kolbkork, tagasivoolutakisti ja otsakork (bromobutüülkumm), ning 22G 1½-tolline turvanõel (0,72 mm x 38,1 mm) ja 23G 1-tolline turvanõel (0,64 mm x 25,4 mm).

Pakendi suurused:

pakendis on 1 süstel ja 2 nõela.

Ravi alustuspakend:

Igas pakendis on 1 Xeplion 150 mg pakend ja 1 Xeplion 100 mg pakend.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/672/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4. märts 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. detsember 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

PP. kuu AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xeplion 25 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon
paliperidonum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis on ekvivalentne 25 mg paliperidooniga.

3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 20, polüetüleenglükool 4000, sidrunhappe monohüdraat, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat, naatriumhüdrosiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon.

1 süstel 0,25 ml

2 nõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intramuskulaarne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/672/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xeplion 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Xeplion 25 mg süstevedelik
paliperidonum
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

25 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xeplion 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon
paliperidonum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis on ekvivalentne 50 mg paliperidooniga.

3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 20, polüetüleenglükool 4000, sidrunhappe monohüdraat, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat, naatriumhüdrosiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon.

1 süstel 0,5 ml

2 nõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intramuskulaarne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/672/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xep lion 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Xeplion 50 mg süstevedelik
paliperidonum
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

50 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xeplion 75 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon
paliperidonum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis on ekvivalentne 75 mg paliperidooniga.

3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 20, polüetüleenglükool 4000, sidrunhappe monohüdraat, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat, naatriumhüdrosiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon.

1 süstel 0,75 ml

2 nõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intramuskulaarne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/672/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xeplion 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Xeplion 75 mg süstevedelik
paliperidonum
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

75 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xeplion 100 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon
paliperidonum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis on ekvivalentne 100 mg paliperidooniga.

3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 20, polüetüleenglükool 4000, sidrunhappe monohüdraat, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat, naatriumhüdrosiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon.

1 süstel 1 ml

2 nõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intramuskulaarne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/672/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xeplion 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Xeplion 100 mg süstevedelik
paliperidonum
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xeplion 150 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon
paliperidonum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis on ekvivalentne 150 mg paliperidooniga.

3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 20, polüetüleenglükool 4000, sidrunhappe monohüdraat, veevaba
dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon.

1 süstel 1,5 ml

2 nõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intramuskulaarne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/672/005

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xeplion 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Xeplion 150 mg süstevedelik
paliperidonum
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

150 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

RAVI ALUSTUSPAKEND VÄLINE MÄRGISTUS (SINISE RAAMIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xeplion 150 mg
Xeplion 100 mg
toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon
paliperidonum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Xeplion 150 mg: Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis on ekvivalentne 150 mg paliperidooniga.
Xeplion 100 mg: Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis on ekvivalentne 100 mg paliperidooniga.

3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 20, polüetüleenglükool 4000, sidrunhappe monohüdraat, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat, naatriumhüdrokksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon.

Ravi alustamise pakend

Igas pakendis on 2 süstlit:

1 süstel 150 mg paliperidooniga 1,5 ml-s ja 2 nõela

1 süstel 100 mg paliperidooniga 1 ml-s ja 2 nõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intramuskulaarne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/672/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xepion 150 mg
xepion 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP (150 mg SÜSTEL, KUULUB RAVI ALUSTAMISE PAKENDISSE - ILMA SINISE RAAMITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xeplion 150 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon
paliperidonum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis on ekvivalentne 150 mg paliperidooniga.

3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 20, polüetüleenglükool 4000, sidrunhappe monohüdraat, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon.

1. ravipäev
1 süstel 1,5 ml
2 nõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intramuskulaarne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/672/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xeplion 150 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP (100 mg SÜSTEL, KUULUB RAVI ALUSTAMISE PAKENDISSE - ILMA SINISE RAAMITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xeplion 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon
paliperidonum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis on ekvivalentne 100 mg paliperidooniga.

3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 20, polüetüleenglükool 4000, sidrunhappe monohüdraat, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon

8. ravipäev
1 süstel 1 ml
2 nõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intramuskulaarne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/672/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xeplion 100 mg

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Xeplion 25 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon
Xeplion 50 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon
Xeplion 75 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon
Xeplion 100 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon
Xeplion 150 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon

paliperidoon (*paliperidonum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xeplion ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xeplion'i kasutamist
3. Kuidas Xeplion'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xeplion'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xeplion ja milleks seda kasutatakse

Xeplion sisaldab toimeainet paliperidooni, mis kuulub antipsühhootikumide ravimiklassi. Seda kasutatakse skisofreenia sümptomite säilitusravis täiskasvanud patsientidel, kes on stabiliseeritud paliperidooni või risperidooniga.

Kui teie haigus on varem allunud paliperidooni või risperidooni ravile ning teie sümptomid on kerged kuni mõõdukad, võib teie arst alustada ravi Xeplion'iga ilma eelneva stabiliseerimiseta paliperidooni või risperidooni abil.

Skisofreenia on positiivsete ja negatiivsete sümptomitega haigus. Positiivne tähendab sümptomeid, mida tavaliselt ei esine. Näiteks võib skisofreeniat põdev inimene kuulda häält või näha asju, mida tegelikult ei ole olemas (hallutsinatsioonid), uskuda midagi, mis ei vasta tõe (illusioonid), või olla teiste suhtes ebatahtlikult kahtlustav. Negatiivne tähendab tavalise käitumise või tunnete puudumist. Näiteks võib skisofreeniat põdev inimene tunduda enesest tõmbununa ja ei pruugi emotsionaalselt üldse reageerida või on tal raskusi selgelt ja loogiliselt rääkimisega. Selle haiguse all kannatavad inimesed võivad ka tunda masendust, ärevust, süütunnet või pinget.

Xeplion aitab leevendada teie haiguse sümptomeid ning hoida ära nende kordumist.

2. Mida on vaja teada enne Xeplion'i kasutamist

Xeplion'i ei tohi kasutada

- kui olete paliperidooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete mõne teise antipsühhootikumi, sh risperidooni nime kandva aine suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xeplion'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Seda ravimit ei ole uuritud vanemaealistel dementsust põdevatel patsientidel. Sellegipoolest võib vanemaealistel dementsuse all kannatavatel patsientidel, keda ravitakse teiste sarnast tüüpi ravimitega, esineda suurem insuldi või surma risk (vt lõik 4, võimalikud kõrvaltoimed.)

Kõikidel ravimitel on kõrvaltoimed ja mõned selle ravimi kõrvaltoimetest võivad teiste meditsiiniliste seisundite sümptomeid halvendada. Seetõttu on oluline pidada oma arstiga nõu ükskõik millise alloleva seisundi suhtes, mis võivad selle ravimi kasutamise ajal halveneda:

- kui teil on Parkinsoni tõbi
- kui teil on kunagi diagnoositud mõni seisund, mille sümptomite hulka kuuluvad kõrge kehatemperatuur ja lihasjäikus (tuntud ka kui maligne neuroleptiline sündroom)
- kui olete kunagi kogunud keele või näo ebatavalist liikumist (tardiivne düskineesia)
- kui te teate, et teil on varem olnud madal valgete vereliblede tase (mille põhjuseks võis, kuid ei pruuginud olla teiste ravimite kasutamine)
- kui teil on diabeet või soodumus diabeedi tekkeks
- kui teil on olnud rinnavähk või ajuripatsi kasvaja
- kui teil esineb südamehaigus või saate südamehaiguse ravi, mistõttu teil on madala vererõhu tekkimise risk
- kui teil on esinenud madalat vererõhku kiiresti seisma või istuma tõustes
- kui teil on epilepsia
- kui teil on mõni neeruprobleem
- kui teil on mõni maksaprobleem
- kui teil on pikaajaline ja/või valulik erektsioon
- kui teil on probleeme kehasisese temperatuuri või ülekuumenemisega
- kui hormoon prolaktiini tase teie veres on ebanormaalselt kõrge või kui teil on kasvaja, mis võib olla prolaktiini suhtes tundlik
- kui teil või kellelgi teie perekonnast on esinenud verehüübeid, kuna antipsühhootikumide kasutamine on seostatud verehüüvete tekkega

Kui teil esineb mõni neist seisunditest, pidage nõu oma arstiga, kes võib teile määratud annust kohandada või teid mõnda aega jälgimise all hoida.

Kuna seda ravimit kasutavatel patsientidel on väga harva esinenud teatud tüüpi valgete vereliblede (mis on vajalikud infektsioonide vastu võitlemiseks) hulga ohtlikku vähenemist, on võimalik, et teie arst kontrollib teie veres valgete vereliblede arvu.

Isegi juhul kui te varem talusite suukaudset paliperidooni või risperidooni, võib harvadel juhtudel pärast Xeplion'i süstet esineda allergilisi reaktsioone. Pöörduge kohe abi saamiseks arsti poole, kui teil tekib lööve, kõriturse, sügelus või hingamisraskused, sest need nähud võivad viidata tõsisele allergilisele reaktsioonile.

See ravim võib põhjustada kehakaalu suurenemist. Oluline kehakaalu suurenemine võib olla teie tervisele kahjulik. Teie arst peab regulaarselt kontrollima teie kehakaalu.

Kunaseda ravimit võtvatel patsientidel on esinenud suhkurtõve teket või olemasoleva suhkurtõve halvendamist, peab teie arst teid kontrollima veresuhkru liigse tõusu nähtude suhtes. Olemasoleva suhkurtõvega patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida veresuhkru taset.

Kuna see ravim võib vähendada oksendamise tungi, on võimalik, et ravim varjab keha normaalset reaktsiooni mürgiste ainete sissevõtmisele või muudele meditsiinilistele seisunditele.

Silmaläätse hägususe (kae e katarakti) operatsiooni ajal võib juhtuda, et pupill (must ketas silma keskel) ei pruugi laieneda nii palju kui tarvis. Samuti võib juhtuda, et iiris (silma värviline osa) muutub operatsiooni ajal lõdvaks, mistõttu on võimalik silma vigastus. Kui teil on plaanis silmaoperatsioon, rääkige kindlasti silmaarstile, et te võtate seda ravimit.

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole ette nähtud alla 18-aastaste raviks.

Muud ravimid ja Xeplion

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Kui võtate seda ravimit koos karbamasepiiniga (epilepsiavastane ja meeleolu stabiliseeriv ravim), siis võib olla nõutav muuta selle ravimi annust.

Kuna see ravim toimib peamiselt ajus, võib teiste ajus toimivate ravimite sekkumine põhjustada liigseid kõrvaltoimeid, nagu unisus või muud mõjud ajule (näiteks teised psühhiaatrilised ravimid, opioidid, antihistamiinikumid ja uinutid).

Kuna see ravim võib vererõhku alandada, tuleks selle ravimi kasutamisel koos teiste vererõhku alandavate ravimitega ettevaatlik olla.

See ravim võib vähendada Parkinsoni tõve ja rahutute jalgade sündroomi vastaste ravimite (nt levodopa) mõju.

See ravim võib põhjustada elektrokardiogrammi (EKG) häiret, mille korral võtab elektriimpulsi liikumine läbi südame teatud osa kaua aega (tuntud kui „QT pikenemine”). Teiste sama mõjuga ravimite hulka kuuluvad mõned südame rütmi normaliseerivad või infektsioone ravivad ravimid ja teised antipsühhootikumid.

Kui teil on soodumus krampide tekkeks, võib see ravim nende esinemisrisiki suurendada. Teiste sama mõjuga ravimite hulka kuuluvad mõned depressiooni või infektsioone ravivad ravimid ja teised antipsühhootikumid.

Ettevaatus on vajalik Xeplion'i kasutamisel koos ravimitega, mis suurendavad kesknärvisüsteemi aktiivsust (psühhostimulandid, nagu metüülfenidaat).

Xeplion koos alkoholiga

Vältige alkoholitarbimist.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Te ei tohiks raseduse ajal seda ravimit kasutada, kui te pole oma arstiga nõu pidanud. Vastsündinutel, kelle emad on raseduse viimasel trimestril (raseduse kolme viimase kuu jooksul) kasutanud paliperidooni, võib esineda järgmisi sümptomeid: värisemine, lihasjäikus ja/või nõrkus, unisus, rahutus, hingamisraskus ja raskused toitmisel. Kui vastsündinul tekib mõni nendest sümptomitest, tuleks võtta ühendust arstiga.

See ravim võib kanduda rinnapiima kaudu emalt lapsele ja last kahjustada. Seega ei tohiks te selle ravimi kasutamise ajal imetada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Selle ravimi kasutamise ajal võib esineda pearinglust, ülisuurt väsimust ja nägemisprobleeme (vt lõik 4). Seda tuleks arvestada täielikku tähelepanu nõudvates olukordades, nt autoga sõites või masinaid käsitsedes.

Xeplion sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Xeplion'i kasutada

Seda ravimit manustab arst või mõni teine tervishoiutöötaja. Teie arst annab teile teada, millal te peate saama järgmise süste. Tähtis on planeeritud annust mitte vahele jätta. Kui te ei saa arsti juurde minna, helistage talle kindlasti kohe ja määrake niipea kui võimalik uus visiidi aeg.

Selle ravimi esimene (150 mg) ja teine (100 mg) süste tehakse teile käsivarde ligikaudu ühenädalase vahega. Seejärel saate süsteid üks kord kuus (annusevahemikus 25 mg kuni 150 mg) kas käsivarde või tuharalihasesse.

Kui arst viib teid risperidooni pikatoimelistelt süstetelt ülesellele ravimile, saate te esimeseselle ravimi süste (annusevahemikus 25 mg kuni 150 mg) käsivarde või tuharalihasesse kuupäeval, kui pidi toimuma järgmine süste. Seejärel saate süsteid üks kord kuus (annusevahemikus 25 mg kuni 150 mg) kas käsivarde või tuharalihasesse.

Raviskeemile vastaval igakuisel süstimisel võib teie arst sõltuvalt sümptomitest teile manustatava ravimi kogust ühe annusetaseme võrra suurendada või vähendada.

Neeruprobleemidega patsiendid

Arst kohandab teie ravimiannust sõltuvalt teie neerufunktsioonist. Kui teil on kergeid neeruprobleeme, võib arst teile manustada väiksema annuse. Kui teil on mõõdukaid kuni raskeid neeruprobleeme, siis ei tohi seda ravimit kasutada.

Eakad

Kui teie neerufunktsioon on vähenenud, vähendab arst teie ravimi annust.

Kui teile manustatakse Xeplion'i rohkem, kui ette nähtud

Ravimit manustatakse meditsiinilise järelevalve all ja seetõttu on vähetõenäoline, et saate seda üleliia.

Patsientidel, kellele on manustatud liiga palju paliperidooni, võivad esineda järgmised sümptomid: uimasus või liigne rahulikkus, südame kiire löögisagedus, madal vererõhk, ebatavaline elektrokardiogramm (südametöö elektriline üleskirjutus) või näo, keha, käte või jalgade aeglane või ebatavaline liikumine.

Kui te lõpetate Xeplion'i kasutamise

Kui lõpetate süstete saamise, ravimi mõju kaob. Te ei tohi arsti loata ravimi manustamist lõpetada, kuna sümptomid võivad tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige otsekohe oma arstile:

- kui teil on veenides, eriti jalaveenides, verehüübed (sümptomite hulka kuuluvad jala turse, valu ja punetus), mis võivad piki veresooni liikuda kopsudesse, põhjustades valu rinnus ja hingamisraskust. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, otsige otsekohe arstiabi.
- kui teil on dementsus ja teil tekib äkki vaimse seisundi muutus või näo, käte või jalgade äkiline nõrkus või tuimus (eriti ühel kehapoolel) või ebaselge kõne, isegi kui see kestab lühikest aega. Need võivad olla insuldi nähud.
- kui teil tekib palavik, lihasjäikus, higistamine või teadvuse vähenemine (häire, mida nimetatakse maliigseks neuroleptiliseks sündroomiks). Võimalik, et vajate otsekohe arstiabi.
- kui te olete mees ja teil tekib pikaajaline või valulik erektsioon. Seda nimetatakse priapismiks. Võimalik, et vajate otsekohe arstiabi.

- kui teil tekivad keele, suu ja näo tahtmatud rütmilised liigutused. Vajalik võib olla paliperidoonravi lõpetada.
- kui teil tekib tõsine allergiline reaktsioon, mida iseloomustavad palavik, suu, näo, huule või keele paistetused, hingeldus, sügelus, nahalööve ja mõnikord vererõhu langus (mis moodustavad kokku anafülaktilise reaktsiooni). Isegi juhul kui te varem talusite suukaudset risperidooni või suukaudset paliperidooni, võib harvadel juhtudel pärast paliperidooni süste saamist tekkida allergiline reaktsioon.
- kui teil on tulemas plaaniline silmaoperatsioon, rääkige kindlasti oma arstile, et te kasutate seda ravimit. Silma hallkate (katarakti) operatsiooni ajal võib silmaiiris (silma värviline osa) muutuda lõdvaks (seda nimetatakse lõdva iirise sündroomiks), mis võib põhjustada silmakahjustusi.
- kui teil on teadaolevalt veres ohtlikult vähe teatud tüüpi valgeid vereliblesid, mida on tarvis infektsioonide vastu võitlemiseks.

Teil võib esineda järgmisi kõrvaltoimeid:

Väga sagedased kõrvaltoimed: võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st

- raskused uinumisel või une säilitamisel.

Sagedased kõrvaltoimed: võivad esineda kuni 1 inimesel 10st

- tavalised külmetuse sümptomid, kuseteede infektsioon, tunne, nagu oleksite gripis
- Xeplion võib suurendada teie veres hormoon prolaktiini taset (nähtav vereanalüüsis); millega võivad, kuid ei pruugi kaasneda teatud sümptomid. Kui teil esinevad kõrge prolaktiinitasemest tingitud sümptomid, siis võivad nendeks olla (meestel) rinnanäärmete turse, erektsiooni saavutamise või säilitamise raskused, muud seksuaalfunktsiooni häired; (naistel) ebamugavustunne rinnanäärmetes, piimaeritus rindadest, menstruatsiooni vahelejäätmine või muud menstruaaltsükli probleemid
- veresuhkru kõrge tase, kehakaalu tõus, kehakaalu langussöögiisu vähenemine
- ärrituvus, masendus, ärevus
- parkinsonism: selle seisundi korral võivad esineda aeglased või takistatud liigutused, kangus- või jäikustunne lihastes (mis muudab teie liigutused ebaühtlasteks) ning mõnikord ka tunne, et liigutuse sooritamiseks on vajalik nõ üles soojeneda ning siis liigutust korrata. Muud parkinsonismi nähud on aeglane lohisev kõnnak, treemor rahuolekus, suurenenud süljeeritus ja/või süljevool, näo ilmekuse kadu.
- rahutus, unisus või vähenenud tähelepanelikkus
- düstoonia: see on seisund, mille korral teil esinevad aeglased või püsivad tahtmatud lihaskokkutõmbed. See võib haarata mistahes kehaosa (ning põhjustada ebanormaalselt kehahoiakut), kuid tihti haarab düstoonia näolihaseid, sh põhjustades silmade, suu, keele või lõua ebanormaalseid liigutusi.
- pearinglus
- düskineesia: see on seisund, mille korral esinevad tahtmatud lihasliigutused, nt korduvad, spastilised või väänlevad liigutused või tõmbused.
- treemor (rappumine)
- peavalu
- kiire südame löögisagedus
- kõrge vererõhk
- köha, ninakinnisus
- kõhuvalu, oksendamise, iiveldus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, seedehäire, suukuivus, hambavalu
- transaminaaside aktiivsuse tõus veres
- luu- või lihasvalu, seljavalu, liigesevalu
- menstruatsioonide ärajäämine
- palavik, nõrkus, kurnatus (väsimus)
- süstekoha reaktsioon, sh sügelus, valu või turse

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni 1 inimesel 100st

- kopsupõletik, rindkere infektsioon (bronhiit), hingamisteede infektsioon, põskkoobaste infektsioon, kusepõie infektsioon, kõrvainfektsioon, küünte seeninfektsioon, tonsilliit, nahainfektsioon
- valgete vereliblede hulga vähenemine, teatud tüüpi valgete vereliblede (mis aitavad teid kaitsta nakkuste eest) arvu vähenemine, aneemia
- allergiline reaktsioon
- suhkurtõbi või suhkurtõve halvenemine, insuliini taseme tõus veres (see hormoon kontrollib veresuhkru taset)
- suurenenud söögiisu
- isukaotus, mis viib alatoitumuse ja madala kehakaaluni
- triglütseriidide (vererasvade) kõrge tase, kolesterooli taseme tõus veres
- unehäired, kõrgenenud meeleolu (mania), vähenenud suguiha, närvilisus, hirmuunenäod
- tardiiivne düskineesia (näo, keele või muude kehaosade kontrollile allumatud tõmblevad või hüplevad liigutused). Rääkige otsekohe oma arstile, kui teil tekivad keele, suu või näo tahtmatud rütmilised liigutused. Sel juhul tuleb võibolla lõpetada ravi selle ravimiga.
- minestamine, ärritav vajadus liigutada oma kehaosaid, pearinglus püsti tõusmisel, tähelepanuhäired, kõnetakistus, maitsetundlikkuse muutused või kaotus, naha valu- ja puutetundlikkuse vähenemine, surin, torkimis- või tuimustunne nahal
- hägune nägemine, silmainfektsioon või punetav silm, kuivsilmsus
- pöörlemistunne (peapööritus), helin kõrvus, kõrvavalu
- elektrilise impulsi ülekande katkestused südame ülemise ja alumise poole vahel, südame erutusjuhtehäired, südame QT intervallic pikenemine, kiire südametöö püsti tõusmisel, aeglane südame löögisagedus, kõrvalekalded, mis tulevad esile südametöö elektrilisel registreerimisel (elektrokardiogramm e EKG), laperdav tunne rindkeres või südamepekslemine (palpitatsioonid)
- madal vererõhk, vererõhu langus püsti tõusmisel (seetõttu võivad mõned seda ravimit kasutavad inimesed kiirel istuma või püsti tõusmisel tunda minestustunnet või pearinglust või kaotada teadvuse)
- hingeldus, kurguvalu, ninaverejooks
- ebamugavustunne kõhus, mao või soolte infektsioon, neelamisraskus, suukuivus
- liigsed kõhugaasid
- GGT tõus (maksaensüüm, mida nimetatakse gammaglutamüültransferaasiks) veres, maksaensüümide aktiivsuse tõus veres
- nõgestõbi e urtikaaria, sügelus, lööve, juuste väljalangemine, ekseem, kuiv nahk, nahapunetus, akne, nahaalune abstsess
- KFK (kreatiinfosfokinaasi) taseme tõus veres (see ensüüm vabaneb mõnikord verre lihaskoe kärbumisel)
- lihastõmblused, liigesejäikus, lihasnõrkus
- uriinipidamatus (inkontinentsus), sage urineerimine, valu urineerimisel
- erektsioonihäired, ejakulatsioonihäire, vahelejäänud menstruatsioonid või probleemid menstruatsioonitsükliga (naistel), rinnanäärmete arenemine meestel, seksuaalfunktsiooni häired, valu rinnanäärmes, piima eritumine rindadest
- näo, suu, silmade või huulte turse, käte, jalgade või keha turse
- kehatemperatuuri tõus
- kõnnaku muutused
- valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, halb enesetunne
- naha kõvastumine
- kukkumine

Harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni 1 inimesel 1000st

- silmainfektsioon
- nahapõletik, mis on põhjustatud lestade poolt, ketendav sügelev peanahk või nahk
- eosinofiilide (teatud tüüpi valged vereliblede) arvu tõus veres
- vereliistakute (vererakud, mis aitavad peatada verejooksu) arvu vähenemine
- pea kõigutamine

- uriini kogust kontrolliva hormooni liigne nõristus
- suhkur uriinis
- ravimata suhkurtõve eluohtlikud tüsistused
- madal veresuhkru tase
- liigne vee joomine
- liikumatus, reaktsiooni puudumine ärkvelolekus (katatoonia)
- segasus
- unes kõndimine
- emotsioonide puudumine
- võimetus saavutada orgasmi
- maliigne neuroleptiline sündroom (segasus, vähenenud teadvustase või teadvuskaotus, kõrge palavik ja tugev lihasjäikus), ajuveresoonkonna probleemid, sh aju verevarustuse järsk lakkamine (insult või mini-insult), ärritustele mitte vastamine, teadvuskaotus, teadvustaseme langus, krambid (tõmbused), tasakaaluhäire
- koordineerimishäired
- glaukoom (silma siserõhu tõus)
- probleemid silmade liigutamisel, silmade pööramine, silmade ülitundlikkus valguse suhtes, suurenenud pisaravool, silmade punetus
- kodade virvendus (südame rütmihäire), ebaregulaarne südame löögisagedus
- verehüübe kopsus, mis põhjustab valu rinnus ja hingamisraskust. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, otsige otsekohe arstiabi
- verehüübed veenides, eriti jalaveenides (sümptomite hulka kuuluvad jala turse, valu ja punetus). Kui märkate mõnda neist sümptomitest, otsige otsekohe arstiabi.
- õhetus
- hingamisraskused une ajal (uneapnoe)
- kopsude kongestsioon, hingamisteede kongestsioon
- räginad kopsus, vilisev hingamine
- kõhunäärme põletik, keele turse, roojapidamatus, väga kõva väljaheide
- soolteummistus
- huulelõhed
- ravimist tingitud lööve nahal, nahapaksendid, kõõm
- lihaskiudude kärbumine ja valu lihastes (rabdomyolüüs)
- liigete turse
- võimetus urineerida
- ebamugavustunne rinnanäärmes, rinnanäärmete paisumine
- eritis tupest
- priapism (kauakestev peenise erektsioon, mis võib vajada kirurgilist ravi)
- väga madal kehatemperatuur, külmavärinad, janutunne
- ravimi ärajätu sümptomid
- süstekoha infektsioonist tingitud mädakogumid, naha süvainfektsioon, tsüst süstekohas, verevalum süstekohas.

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- teatud tüüpi valgete vereliblede, mis on organismile vajalikud infektsioonidega võitlemiseks, ohtlikult vähene arv veres
- raske allergiline reaktsioon, millele on iseloomulikud palavik, suu, näo, huulte või keele turse, hingeldus, sügelus, nahalööve ja mõnikord vererõhu langus
- ohtlikult rohke veejoomine
- unega seotud söömishäire
- ravimata suhkurtõve tõttu tekkinud kooma
- vähenenud hapnikuvarustus teatud kehaosades (mille põhjuseks on verevarustuse häired)
- kiire ja pindmine hingamine, kopsupõletik, mille põhjuseks on hingamisteedesse sattunud toiduosad, häälekahjustused
- soolestiku lihaskiudude aeglustumine, mille tagajärjel võib kujuneda soolteummistus

- naha ja silmavalgete muutumine kollaseks (ikterus)
- raske või eluohtlik lööve koos villide tekkimise ja naha irdumisega, mis võib alata suu, nina, silmade ja suguelundite piirkonnas ja ümbruses ning levida edasi teistesse kehapiirkondadesse (Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermaalne nekrolüüs)
- tõsine allergiline reaktsioon koos tursega, mis võib haarata kõri ning põhjustada hingamisraskust
- naha värvuse muutused
- ebanormaalne kehahoiak
- vastündinutel, kelle ema on raseduse jooksul kasutanud Xeplion'i, võib esineda ravimi kõrvaltoimeid ja/või ärajätusümptomeid nagu ärritus, aeglased või püsivad lihaskokkutõmbed, värisemine, unisus, hingamisraskus või raskused toitmisel
- kehatemperatuuri langus
- naharakkude kärbumine süstekohal ja haavand süstekohal

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xeplion'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xeplion sisaldab

Toimeaine on paliperidoon.

Üks Xeplion 25 mg süstel sisaldab 39 mg paliperidoonpalmitaati 0,25 ml-s.

Üks Xeplion 50 mg süstel sisaldab 78 mg paliperidoonpalmitaati 0,5 ml-s.

Üks Xeplion 75 mg süstel sisaldab 117 mg paliperidoonpalmitaati 0,75 ml-s.

Üks Xeplion 100 mg süstel sisaldab 156 mg paliperidoonpalmitaati 1 ml-s.

Üks Xeplion 150 mg süstel sisaldab 234 mg paliperidoonpalmitaati 1,5 ml-s.

Teised koostisosad on:

polüsorbaat 20

polüetüleenglükool 4000

sidrunhappe monohüdraat

veevaba dinaatriumvesinikfosfaat

naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat

naatriumhüdrokksiid (pH reguleerimiseks)

süstevesi

Kuidas Xeplion välja näeb ja pakendi sisu

Xeplion on valge või hallikasvalge toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon süstlis.

Igas pakendis on 1 süstel ja 2 nõela.

Ravi alustuspakend:

Iga pakend sisaldab ühte Xeplion 150 mg pakendit ja ühte Xeplion 100 mg pakendit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.
Authorisation Holder.

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88

България

"Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel.: +372 617 7410

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tel: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

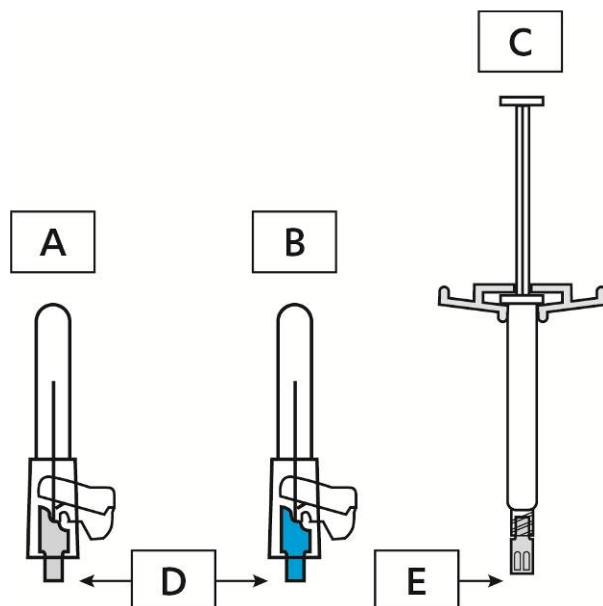
Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele, kes peavad sellele lisaks lugema ka täielikku teavet ravimi kohta (ravimi omaduste kokkuvõtet).

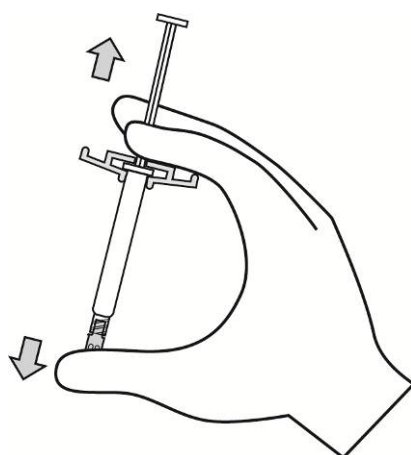
Süstesuspensioon on ainult ühekordseks kasutamiseks. See tuleks enne manustamist üle vaadata veendumaks, et selles pole võõrkehi. Kui süstlis on näha võõrkehi, ärge seda kasutage.

Pakett sisaldab süstlit ja 2 turvanõela (üht 1½-tollist nõela suurusega 22 [38,1 mm x 0,72 mm] ning üht 1-tollist nõela suurusega 23 [25,4 mm x 0,64 mm]) lihasesse süstimiseks. Xeplion on saadaval ka ravi alustuspakendina, mis sisaldab kaht süstlit (150 mg + 100 mg) ja kaht täiendavat turvanõela.



A 22G x 1^{1/2}" (hall ots)
B 23G x 1" (sinine ots)
C Süstel
D Ots
E Otsakork

1. Raputage süstalt intensiivselt vähemalt 10 sekundit, et tagada suspensiooni homogeensus.



2. Valige sobiv nõel.

Xeplion'i esimene, algannus (150 mg) manustatakse päeval 1 DELTALIHASESSE, kasutades nõela, mis on ette nähtud DELTALIHASESSE süstimiseks. Xeplion'i teine annus (100 mg) tuleb manustada üks nädal hiljem (päeval 8), samuti DELTALIHASESSE, kasutades nõela, mis on ette nähtud DELTALIHASESSE süstimiseks.

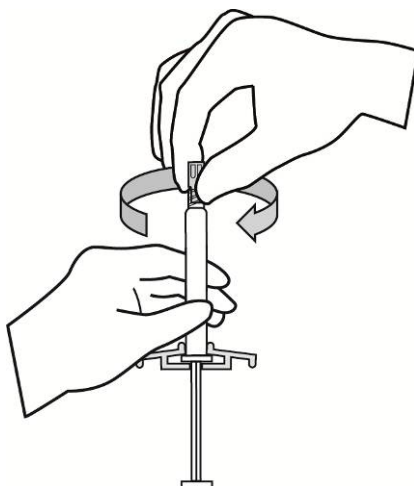
Kui patsient viiakse risperidooni pikatoimelistelt süstetelt üle Xeplion-ravile, tuleb Xeplion'i esimene süste (annusevahemikus 25 mg kuni 150 mg) manustada sel ajal, kui tuleks teha järgmine risperidooni süste, kas DELTA- või TUHARALIHASESSE, kasutades manustamiskohale vastavat nõela.

Seejärel tuleb igakuised säilitusannuse süsted teostada kas DELTA- või TUHARALIHASESSE, kasutades manustamiskohale vastavat nõela.

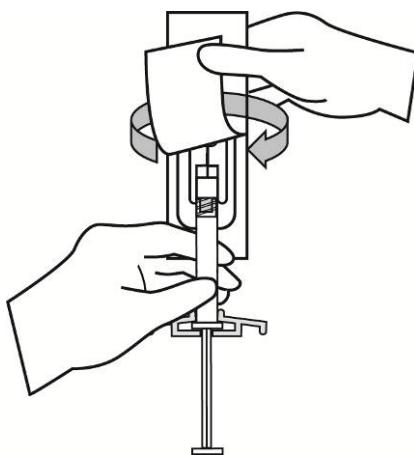
DELTALIHASESSE süstimiseks kasutage 1-tollist nõela suurusega **23** (25,4 mm x 0,64 mm) (**sinist** värvi otsaga nõel), juhul kui patsient kaalub < 90 kg; kui patsiendi kaal on \geq 90 kg, kasutage 1½-tollist nõela suurusega **22** (38,1 mm x 0,72 mm) (**halli** värvi otsaga nõel).

TUHARALIHASESSE süstimisel kasutage 1½-tollist nõela suurusega **22** (38,1 mm x 0,72 mm) (**halli** värvi otsaga nõel).

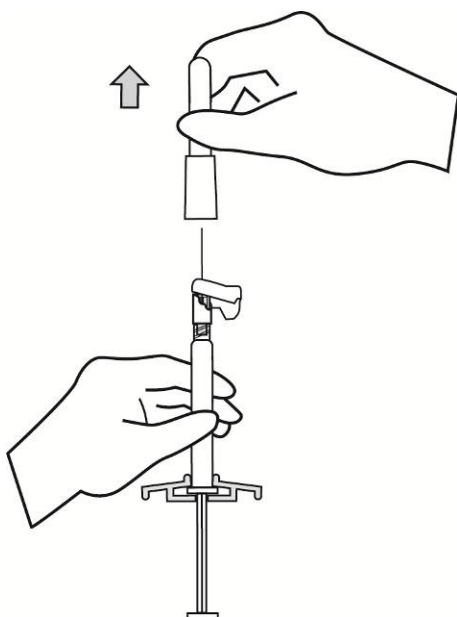
3. Hoidke süstalt nii, et otsakork on suunatud üles, eemaldage kummist otsakork kerge keerava liigutusega.



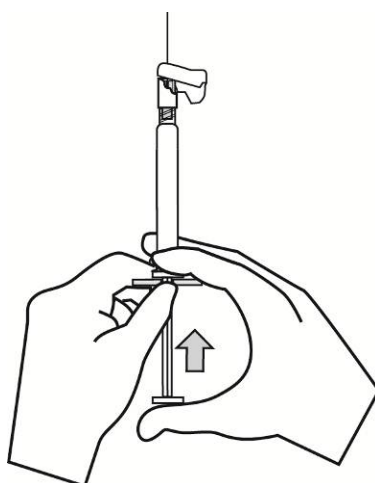
4. Tõmmake turvanõela kiletasku poolenisti lahti. Haarake nõela katted, kasutades lahtitõmmatavat plastist taskut. Hoidke süstalt suunaga ots ülespoole. Kinnitage turvanõel süstla külge kerge keerava liigutusega, vältimaks nõela otsa pragunemist või kahjustumist. Alati enne ravimi manustamist kontrollige süstalt kahjustuste või lekete tunnuste suhtes.



5. Tõmmake nõela kate otse nõelalt ära. Ärge keerake katet, kuna nõel võib süstla küljest lahti tulla.

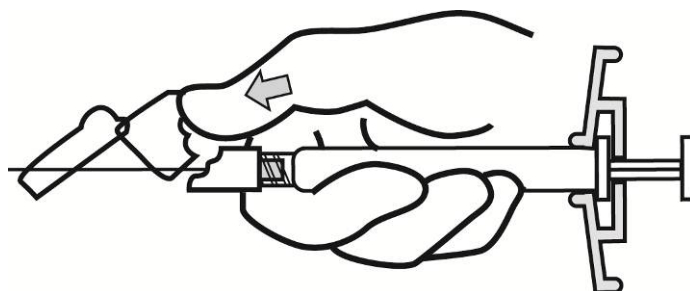


6. Viige kinnitatud nõelaga süstal püstisesse asendisse, et sellest õhk välja lasta. Laske õhk süstlast välja, lükates kolvivart ettevaatlikult edasi.

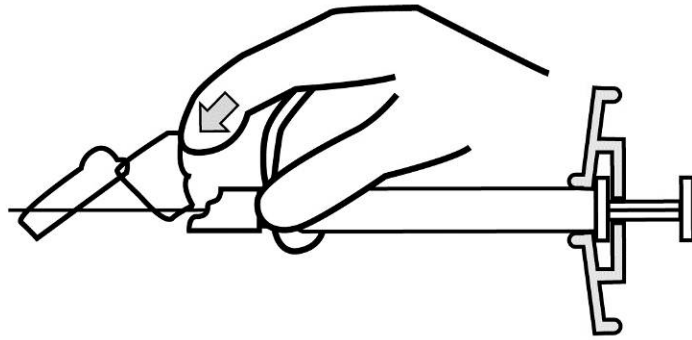


7. Süstige kogu süstla sisu aeglaselt, sügavale, kas patsiendi deltalihasesse või tuharalihasesse. **Ärge manustage ravimit veresoonde ega naha alla.**
8. Pärast süstimist kasutage ühe käe põialt või sõrme (8a, 8b) või lamedat pinda (8c) nõela kaitsesüsteemi aktiveerimiseks. Süsteem on täielikult aktiivne, kui kostub klõpsatus. Visake süstal koos nõelaga ära nii nagu ette nähtud.

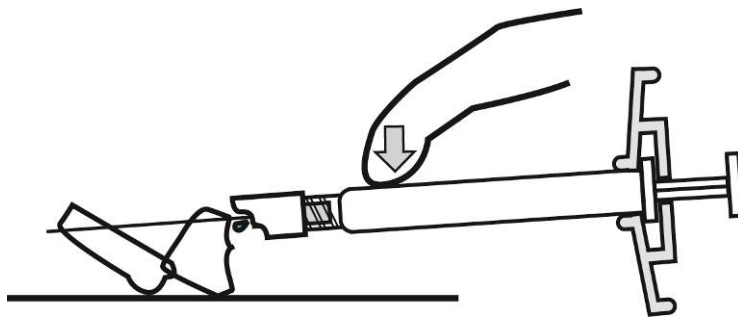
8a



8b



8c



Kõik kasutamata jäänud ained või jäätmematerjalid tuleb kahjutuks teha vastavalt kohalikele nõuetele.