

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xeplion 25 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato  
Xeplion 50 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato  
Xeplion 75 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato  
Xeplion 100 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato  
Xeplion 150 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### 25 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Ogni siringa pre-riempita contiene 39 mg di paliperidone palmitato in 0,25 mL equivalenti a 25 mg di paliperidone.

### 50 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Ogni siringa pre-riempita contiene 78 mg di paliperidone palmitato in 0,5 mL equivalenti a 50 mg di paliperidone.

### 75 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Ogni siringa pre-riempita contiene 117 mg di paliperidone palmitato in 0,75 mL equivalenti a 75 mg di paliperidone.

### 100 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Ogni siringa pre-riempita contiene 156 mg di paliperidone palmitato in 1 mL equivalenti a 100 mg di paliperidone.

### 150 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Ogni siringa pre-riempita contiene 234 mg di paliperidone palmitato in 1,5 mL equivalenti a 150 mg di paliperidone.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

La sospensione è di colore da bianco a biancastro. La sospensione è a pH neutro (circa 7,0).

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Xeplion è indicato per la terapia di mantenimento della schizofrenia in pazienti adulti stabilizzati con paliperidone o risperidone.

In pazienti adulti selezionati con schizofrenia e che abbiano precedentemente risposto a paliperidone o risperidone orale, è possibile usare Xeplion senza una precedente stabilizzazione con trattamento orale se i sintomi psicotici sono da lievi a moderati e se è necessario un trattamento iniettabile ad azione prolungata.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

Si raccomanda di iniziare Xeplion con una dose di 150 mg al giorno 1 di trattamento e una dose di 100 mg una settimana dopo (giorno 8), in entrambi i casi somministrata nel muscolo deltoide in maniera da ottenere rapidamente le concentrazioni terapeutiche (vedere paragrafo 5.2). La terza dose deve essere somministrata un mese dopo la seconda dose. La dose di mantenimento mensile raccomandata è di 75 mg; alcuni pazienti possono beneficiare di dosi minori o maggiori entro il range raccomandato di 25-150 mg in base a una tollerabilità e/o efficacia soggettiva. I pazienti in sovrappeso o obesi possono richiedere dosi vicine al range superiore (vedere paragrafo 5.2). Dopo la seconda dose iniziale, è possibile somministrare le dosi di mantenimento mensili sia nel muscolo deltoide sia nel gluteo.

L'aggiustamento della dose di mantenimento può essere fatto mensilmente. Nell'eseguire aggiustamenti della dose, devono essere considerate le caratteristiche di rilascio prolungato di Xeplion (vedere paragrafo 5.2), poiché l'effetto pieno delle dosi di mantenimento potrebbe non risultare evidente per diversi mesi.

#### *Passaggio da paliperidone orale a rilascio prolungato o da risperidone orale a Xeplion*

Xeplion deve essere iniziato come descritto in precedenza all'inizio del paragrafo 4.2. Durante il trattamento di mantenimento mensile con Xeplion, pazienti precedentemente stabilizzati con dosi diverse di paliperidone compresse a rilascio prolungato possono raggiungere una simile esposizione a paliperidone allo stato stazionario attraverso l'iniezione. Le dosi di mantenimento di Xeplion necessarie per raggiungere una simile esposizione allo stato stazionario sono mostrate come segue:

<b>Dosi di paliperidone compresse a rilascio prolungato e di Xeplion necessarie per raggiungere una simile esposizione a paliperidone allo stato stazionario durante il trattamento di mantenimento</b>	
<b>Dose precedente di paliperidone compresse a rilascio prolungato</b>	<b>Iniezione di Xeplion</b>
3 mg al giorno	25-50 mg al mese
6 mg al giorno	75 mg al mese
9 mg al giorno	100 mg al mese
12 mg al giorno	150 mg al mese

Nella fase iniziale di trattamento con Xeplion, è possibile sospendere il precedente paliperidone orale o risperidone orale. Alcuni pazienti possono trarre beneficio da una sospensione graduale. Alcuni pazienti che passano da dosi orali di paliperidone più elevate (ad es. 9-12 mg al giorno) a iniezioni nel gluteo con Xeplion possono avere un'esposizione plasmatica inferiore durante i primi 6 mesi successivi al passaggio. Di conseguenza, in alternativa, si potrebbe considerare di somministrare iniezioni nel deltoide per i primi 6 mesi.

#### *Passaggio da risperidone iniettabile a rilascio prolungato a Xeplion*

Quando i pazienti effettuano il passaggio da risperidone iniettabile a rilascio prolungato, iniziare la terapia con Xeplion al posto della successiva iniezione programmata. Xeplion deve essere poi continuato a intervalli mensili. Lo schema posologico iniziale della prima settimana, che include le iniezioni intramuscolari (rispettivamente al giorno 1 e al giorno 8) come descritto al paragrafo 4.2 non è necessario.

I pazienti precedentemente stabilizzati con diverse dosi di risperidone iniettabile a rilascio prolungato possono ottenere una simile esposizione a paliperidone allo stato stazionario durante il trattamento di mantenimento con dosi mensili di Xeplion in base allo schema seguente:

<b>Dosi di risperidone iniettabile a rilascio prolungato e di Xeplion necessarie ad ottenere una simile esposizione a paliperidone allo stato stazionario</b>	
Dose precedente di risperidone iniettabile a rilascio prolungato	Iniezione di Xeplion
25 mg ogni 2 settimane	50 mg al mese
37,5 mg ogni 2 settimane	75 mg al mese
50 mg ogni 2 settimane	100 mg al mese

L'interruzione del trattamento con medicinali antipsicotici deve essere fatta in accordo con le appropriate informazioni prescrittive. Se Xeplion viene sospeso, devono essere considerate le sue caratteristiche di rilascio prolungato. La necessità di continuare eventuali medicinali preesistenti contro i sintomi extrapiramidali (EPS, ExtraPyramidal Symptoms) deve essere rivalutata periodicamente.

#### Mancata assunzione di una dose

##### *Come evitare la mancata assunzione di una dose*

Si raccomanda di somministrare la seconda dose della fase iniziale della terapia di Xeplion una settimana dopo la prima dose. Per evitare di perdere una dose, è possibile praticare la seconda dose ai pazienti 4 giorni prima o 4 giorni dopo il termine stabilito ad una settimana (giorno 8). Allo stesso modo, dopo la fase iniziale, si raccomanda di praticare la terza iniezione e le iniezioni successive una volta al mese. Per evitare di perdere una dose mensile, è possibile praticare l'iniezione ai pazienti fino a 7 giorni prima o 7 giorni dopo il termine mensile stabilito.

Se la data prevista per la seconda iniezione di Xeplion (giorno  $8 \pm 4$  giorni) è passata, la modalità raccomandata per riprendere la terapia dipende dal tempo trascorso dalla prima iniezione al paziente.

##### *Mancata assunzione della seconda dose della fase iniziale (< 4 settimane dalla prima iniezione)*

Se sono trascorse meno di 4 settimane dalla prima iniezione, allora si deve somministrare la seconda iniezione al paziente di 100 mg nel muscolo deltoide il prima possibile. Una terza iniezione di Xeplion di 75 mg nel muscolo deltoide o gluteo va somministrata 5 settimane dopo la prima iniezione (indipendentemente da quando sia stata praticata la seconda iniezione). Il normale ciclo mensile di iniezioni nel muscolo deltoide o gluteo di 25-150 mg, in base alla tollerabilità e/o efficacia individuale del paziente, deve essere seguito da lì in poi.

##### *Mancata assunzione della seconda dose della fase iniziale (4-7 settimane dalla prima iniezione)*

Se sono trascorse da 4 a 7 settimane dalla prima iniezione di Xeplion, ripristinare il dosaggio con due iniezioni di 100 mg nel modo seguente:

1. una iniezione nel deltoide il prima possibile
2. un'altra iniezione nel deltoide una settimana dopo
3. ripresa del normale ciclo mensile di iniezioni nel muscolo deltoide o gluteo di 25-150 mg, in base alla tollerabilità e/o efficacia individuale del paziente.

##### *Mancata assunzione della seconda dose della fase iniziale (> 7 settimane dalla prima iniezione)*

Se sono trascorse più di 7 settimane dalla prima iniezione di Xeplion, iniziare la somministrazione come descritto nelle raccomandazioni relative alla fase iniziale di Xeplion indicate precedentemente.

##### *Mancata assunzione della dose di mantenimento mensile (da 1 mese a 6 settimane)*

Dopo la fase iniziale, il ciclo di iniezioni raccomandato di Xeplion è mensile. Se sono trascorse meno di 6 settimane dall'ultima iniezione, allora la dose stabilita in precedenza deve essere somministrata il prima possibile, seguita dalle iniezioni a intervalli mensili.

##### *Mancata assunzione della dose di mantenimento mensile (da > 6 settimane a 6 mesi)*

Se sono trascorse più di 6 settimane dall'ultima iniezione di Xeplion, le raccomandazioni sono le seguenti:

*Per pazienti stabilizzati con dosi da 25 a 100 mg*

1. una iniezione nel deltoide il prima possibile alla stessa dose con la quale il paziente è stato stabilizzato in precedenza
2. un'altra iniezione nel deltoide (stessa dose) una settimana dopo (giorno 8)
3. ripresa del normale ciclo mensile di iniezioni nel muscolo deltoide o gluteo di 25-150 mg, in base alla tollerabilità e/o efficacia individuale del paziente.

*Per pazienti stabilizzati con 150 mg*

1. una iniezione nel deltoide il prima possibile alla dose di 100 mg
2. un'altra iniezione nel deltoide una settimana dopo (giorno 8) alla dose di 100 mg
3. ripresa del normale ciclo mensile di iniezioni nel muscolo deltoide o gluteo di 25-150 mg, in base alla tollerabilità e/o efficacia individuale del paziente.

*Mancata assunzione della dose di mantenimento mensile (> 6 mesi)*

Se sono trascorsi più di 6 mesi dall'ultima iniezione di Xeplion, iniziare il dosaggio come descritto nelle raccomandazioni relative alla fase iniziale di Xeplion indicate precedentemente.

### Popolazioni speciali

*Anziani*

L'efficacia e la sicurezza nei soggetti di età > 65 anni non sono state stabilite.

In generale, la posologia di Xeplion raccomandata per i pazienti anziani con funzione renale normale è la stessa dei pazienti adulti più giovani con funzione renale normale. Tuttavia, poiché i pazienti più anziani potrebbero avere ridotta funzionalità renale, potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose (vedere il paragrafo *Danno renale* qui di seguito per le raccomandazioni sulla posologia in pazienti affetti da compromissione renale).

*Danno renale*

Xeplion non è stato studiato in maniera sistematica nei pazienti con *danno* renale (vedere paragrafo 5.2). Per i pazienti con lieve danno renale (clearance della creatinina da  $\geq 50$  a  $< 80$  mL/min), le raccomandazioni della fase iniziale di Xeplion prevedono una dose di 100 mg nel giorno di trattamento 1 e una dose di 75 mg una settimana dopo, in entrambi i casi somministrata nel muscolo deltoide. La dose di mantenimento mensile raccomandata è di 50 mg con un range di 25-100 mg in base alla tollerabilità e/o efficacia del paziente.

Xeplion non è raccomandato nei pazienti con danno renale moderato o severo (clearance della creatinina  $< 50$  mL/min) (vedere paragrafo 4.4).

*Compromissione epatica*

In base all'esperienza con paliperidone orale, non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Dal momento che paliperidone non è stato studiato nei pazienti con compromissione epaticasevera, in tali pazienti si raccomanda cautela (vedere paragrafo 5.2).

*Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Xeplion nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Xeplion è esclusivamente per uso intramuscolare. Non deve essere somministrato attraverso altre vie. Deve essere iniettato lentamente e in profondità nei muscoli deltoide o gluteo. Ciascuna iniezione deve essere praticata da un operatore sanitario. La somministrazione deve avvenire in una singola iniezione. La dose non deve essere somministrata in iniezioni separate.

Le dosi dei giorni 1 e 8 della fase iniziale devono essere somministrate entrambe nel muscolo deltoide per poter ottenere rapidamente le concentrazioni terapeutiche (vedere paragrafo 5.2). Dopo la seconda dose iniziale, è possibile somministrare le dosi di mantenimento mensili nel muscolo deltoide o nel gluteo. Deve essere considerato il passaggio dal gluteo al deltoide (e viceversa) in caso di dolore a livello della sede di iniezione se tale fastidio non è ben tollerato (vedere paragrafo 4.8). È inoltre raccomandata l'alternanza tra lato sinistro e lato destro (vedere qui di seguito).

Per le istruzioni per l'uso e per la manipolazione di Xeplion, vedere il foglio illustrativo (informazioni destinate al medico o agli operatori sanitari).

#### *Somministrazione nel muscolo deltoide*

Le dimensioni raccomandate dell'ago per la somministrazione iniziale e di mantenimento di Xeplion nel muscolo deltoide sono determinate dal peso del paziente. Per un peso > 90 kg, si raccomanda un ago da 1½ pollici, 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Per un peso < 90 kg, si raccomanda un ago da 1 pollice, 23 G (25,4 mm x 0,64 mm). Le iniezioni nel deltoide devono essere alternate tra i due muscoli deltoidi.

#### *Somministrazione nel muscolo gluteo*

Le dimensioni raccomandate dell'ago per la somministrazione di mantenimento di Xeplion nel muscolo gluteo sono 1½ pollici, 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). La somministrazione deve essere eseguita nel quadrante superiore esterno dell'area del gluteo. Le iniezioni nel gluteo devono essere alternate tra i due muscoli gluteali.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, al risperidone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Uso in pazienti in stato di agitazione acuta o in stato psicotico severo

Xeplion non deve essere utilizzato per gestire stati di agitazione acuta o stati psicotici severi quando è richiesto un immediato controllo dei sintomi.

#### Intervallo QT

Prestare cautela quando si prescrive paliperidone in pazienti con disturbi cardiovascolari noti o con una storia familiare di prolungamento del tratto QT e in caso di uso concomitante di altri farmaci ritenuti in grado di prolungare l'intervallo QT.

#### Sindrome neurolettica maligna

Con paliperidone è stata riportata la Sindrome Neurolettica Maligna (SNM), caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità del Sistema Nervoso Autonomo, alterazioni dello stato di coscienza e livelli sierici elevati di creatinfosfochinasi. Ulteriori manifestazioni cliniche possono includere mioglobinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Se un paziente mostra segni o sintomi indicativi di SNM, bisogna sospendere il trattamento con paliperidone.

#### Discinesia tardiva/sintomi extrapiramidali

I medicinali con azione antagonista sui recettori dopaminergici sono stati associati all'induzione di discinesia tardiva caratterizzata da movimenti ritmici e involontari, soprattutto della lingua e/o del viso. Qualora si manifestassero segni e sintomi di discinesia tardiva, si deve considerare l'opportunità di sospendere qualsiasi antipsicotico, incluso paliperidone.

Si richiede cautela nei pazienti che assumono entrambi, psicostimolanti (ad es. metilfenidato) e paliperidone in concomitanza, poiché i sintomi extrapiramidali possono emergere quando si apportano aggiustamenti alla dose di uno o entrambi i farmaci. Si raccomanda la sospensione graduale del trattamento con stimolanti (vedere paragrafo 4.5).

#### Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi

Sono stati segnalati eventi di leucopenia, neutropenia e agranulocitosi con Xeplion. Durante la sorveglianza post-marketing l'agranulocitosi è stata segnalata molto raramente (< 1/10 000 pazienti). I pazienti con una storia clinicamente significativa di bassa conta di globuli bianchi (WBC) o con una leucopenia/neutropenia farmacoindotta devono essere monitorati durante i primi mesi di terapia e deve essere presa in considerazione una interruzione di Xeplion al primo segno di diminuzione del WBC clinicamente significativo in assenza di altri fattori causali. I pazienti con una neutropenia clinicamente significativa devono essere monitorati attentamente per febbre o altri sintomi o segni di infezione e trattati tempestivamente qualora si presentassero tali sintomi o segni. I pazienti con severa neutropenia (conta assoluta dei neutrofili <  $1 \times 10^9/L$ ) devono interrompere Xeplion e il loro WBC deve essere seguito fino alla risoluzione.

#### Reazioni di ipersensibilità

Raramente, durante l'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi di reazione anafilattica in pazienti che hanno tollerato in precedenza risperidone orale o paliperidone orale (vedere paragrafi 4.1 e 4.8).

Se si verificano reazioni di ipersensibilità, interrompere l'uso di Xeplion; avviare le misure generali di supporto clinicamente appropriate e monitorare il paziente fino alla scomparsa dei segni e dei sintomi (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

#### Iperglicemia e diabete mellito

Durante il trattamento con paliperidone sono stati segnalati, iperglicemia, diabete mellito e esacerbazione di un diabete preesistente, incluso coma diabetico e chetoacidosi. Si consiglia un appropriato monitoraggio clinico in conformità alle linee guida utilizzate per gli antipsicotici. Pazienti trattati con Xeplion devono essere monitorati per i sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e i pazienti con diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per valutare un peggioramento del controllo glicemico.

#### Aumento del peso

Durante l'uso di Xeplion è stato segnalato un significativo aumento del peso corporeo. Il peso deve essere valutato regolarmente.

#### Uso in pazienti con tumori prolattina-dipendenti

Studi in colture cellulari suggeriscono che la crescita cellulare nei tumori mammari umani può essere stimolata dalla prolattina. Sebbene negli studi clinici ed epidemiologici non sia stata finora dimostrata una chiara associazione con la somministrazione di antipsicotici, si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi medica rilevante. Paliperidone deve essere utilizzato con cautela in pazienti con un preesistente tumore che può essere prolattina-dipendente.

#### Ipotensione ortostatica

Paliperidone può indurre ipotensione ortostatica in alcuni pazienti a causa della sua azione alfa-bloccante.

In base ai dati aggregati raccolti da tre sperimentazioni controllate con placebo, di 6 settimane, a dose fissa con paliperidone compresse orali a rilascio prolungato (3, 6, 9 e 12 mg), l'ipotensione ortostatica è stata riportata dal 2,5% dei soggetti trattati con paliperidone orale rispetto allo 0,8% dei soggetti trattati con placebo. Xeplion deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con malattie

cardiovascolari note (es., insufficienza cardiaca, infarto del miocardio o ischemia, difetti della conduzione), malattia cerebrovascolare, oppure condizioni che predispongono il paziente alla ipotensione (come la disidratazione e l'ipovolemia).

### Convulsioni

Xeplion deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni o altre condizioni che potrebbero abbassare la soglia delle convulsioni.

### Danno renale

Le concentrazioni plasmatiche di paliperidone sono aumentate nei pazienti con danno renale e, pertanto, si raccomanda un aggiustamento della dose in pazienti con danno renale lieve. Xeplion non è raccomandato nei pazienti con danno renale moderato o severo (clearance della creatinina < 50 mL/min) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### Compromissione epatica

Non esistono dati disponibili nei pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh). Si raccomanda cautela nell'utilizzare paliperidone in tali pazienti.

### Pazienti anziani con demenza

Non sono stati condotti studi con Xeplion nei pazienti anziani affetti da demenza. Xeplion deve essere usato con cautela nei pazienti anziani con demenza con fattori di rischio per ictus. L'esperienza con risperidone citata di seguito è considerata valida anche per paliperidone.

#### *Mortalità globale*

In una meta-analisi di 17 sperimentazioni cliniche controllate, i pazienti anziani affetti da demenza trattati con altri antipsicotici atipici, inclusi risperidone, aripirazolo, olanzapina e quetiapina, mostravano un rischio di mortalità maggiore rispetto al placebo. Tra quelli trattati con risperidone, la mortalità è stata del 4% rispetto al 3,1% del placebo.

#### *Reazioni avverse cerebrovascolari*

In studi clinici randomizzati placebo controllati condotti su pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici, inclusi risperidone, aripirazolo ed olanzapina, è stato osservato un rischio circa tre volte maggiore di reazioni avverse cerebrovascolari. Il meccanismo alla base dell'aumento del rischio non è noto.

### Morbo di Parkinson e Demenza con corpi di Lewy

I medici devono ponderare rischi e benefici nel prescrivere Xeplion a pazienti affetti da Morbo di Parkinson o da Demenza con corpi di Lewy (DLB) poiché entrambi i gruppi di pazienti potrebbero essere soggetti ad un rischio maggiore di insorgenza della Sindrome Neurolettica Maligna, così come mostrare una maggiore sensibilità agli antipsicotici. Le manifestazioni di tale maggiore sensibilità possono includere confusione, ottundimento, instabilità posturale con frequenti cadute, oltre a sintomi extrapiramidali.

### Priapismo

È stato riportato che i medicinali antipsicotici (compreso risperidone) con effetti di blocco alfa-adrenergico inducono priapismo. Durante la sorveglianza post-marketing, è stato riportato priapismo anche con paliperidone orale, che è il metabolita attivo di risperidone. I pazienti devono essere informati che, qualora il priapismo non si risolva entro 4 ore, devono cercare assistenza medica con urgenza.



### Regolazione della temperatura corporea

Ai medicinali antipsicotici è stata attribuita la compromissione della capacità dell'organismo di abbassare la temperatura corporea centrale. Si consiglia di prestare particolare attenzione nel prescrivere Xeplion a pazienti che potrebbero essere esposti a condizioni che possono contribuire ad un aumento della temperatura corporea centrale, come ad es., esercizio fisico intenso, esposizione a calore estremo, trattamento concomitante di medicinali ad attività anticolinergica, o essere soggetti a disidratazione.

### Tromboembolismo venoso

Sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso (TEV) con i medicinali antipsicotici. Spesso i pazienti trattati con antipsicotici presentano fattori di rischio acquisiti per TEV, pertanto devono essere identificati tutti i possibili fattori di rischio per TEV prima e durante il trattamento con Xeplion e devono essere intraprese misure preventive.

### Effetto antiemetico

Negli studi preclinici con paliperidone è stato osservato un effetto antiemetico. Tale effetto, qualora si verificasse nell'uomo, potrebbe mascherare i segni ed i sintomi di sovradosaggio di alcuni medicinali o di condizioni quali ostruzione intestinale, sindrome di Reye e tumore cerebrale.

### Somministrazione

Prestare attenzione ad evitare di iniettare inavvertitamente Xeplion in un vaso sanguigno.

### Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera

La sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (IFIS) è stata osservata durante chirurgia della cataratta in pazienti trattati con medicinali ad effetto antagonista sui recettori  $\alpha_1$ -adrenergici, come Xeplion (vedere paragrafo 4.8).

L'IFIS può aumentare il rischio di complicazioni oculari durante e dopo l'operazione. L'uso corrente o passato di medicinali ad effetto antagonista sui recettori  $\alpha_1$ -adrenergici deve essere reso noto al chirurgo oftalmico prima dell'intervento chirurgico. Il potenziale beneficio della sospensione della terapia  $\alpha_1$  bloccante prima dell'intervento di cataratta non è stato stabilito e deve essere valutato rispetto al rischio di interrompere la terapia antipsicotica.

### Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, quindi è essenzialmente privo di sodio.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Si raccomanda cautela nel prescrivere Xeplion in associazione a medicinali di cui sia nota la capacità di prolungare l'intervallo QT, come ad es., gli antiaritmici di classe IA (ad es., chinidina, disopiramide) e gli antiaritmici di classe III (ad es., amiodarone, sotalolo), alcuni antistaminici, alcuni altri antipsicotici ed alcuni antimalarici (ad es., meflochina). L'elenco è indicativo e non esaustivo.

### Potenziale capacità di Xeplion di influire su altri medicinali

Non si ritiene che paliperidone possa causare interazioni farmacocinetiche clinicamente significative con medicinali che vengono metabolizzati da isoenzimi del citocromo P-450.

Considerati gli effetti primari di paliperidone sul sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.8), Xeplion deve essere utilizzato con cautela in combinazione con altri medicinali ad azione

centrale, come ad es. gli ansiolitici, la maggior parte degli antipsicotici, gli ipnotici, gli oppiacei, ecc. o con l'alcool.

Paliperidone potrebbe antagonizzare l'effetto della levodopa e di altri agonisti della dopamina. Se questa associazione fosse ritenuta necessaria, soprattutto nella fase terminale del morbo di Parkinson, deve essere prescritta la dose minima efficace di ciascun trattamento.

A causa del suo potenziale di indurre ipotensione ortostatica (vedere paragrafo 4.4), si potrebbe osservare un effetto additivo quando Xeplion viene somministrato con altri agenti terapeutici che possiedono tale potenzialità, ad es., altri antipsicotici o triciclici.

Si raccomanda cautela nel caso in cui paliperidone venga somministrato in associazione con altri medicinali ritenuti in grado di abbassare la soglia convulsiva (ad es., fenotiazine o butirrofenoni, triciclici o SSRI, tramadolo, meflochina, ecc.).

La co-somministrazione di paliperidone compresse orali a rilascio prolungato allo stato stazionario (12 mg una volta al giorno) con compresse a rilascio prolungato di acido valproico + valproato sodico (da 500 a 2 000 mg una volta al giorno) non ha influenzato la farmacocinetica del valproato allo stato stazionario.

Non è stato condotto alcuno studio sull'interazione tra Xeplion e litio, tuttavia un'interazione farmacocinetica è improbabile.

#### Potenziale capacità di altri medicinali di influire su Xeplion

Studi *in vitro* indicano che il CYP2D6 e il CYP3A4 potrebbero essere minimamente coinvolti nel metabolismo di paliperidone, tuttavia non ci sono indicazioni né *in vitro* né *in vivo* che tali isoenzimi svolgano un ruolo significativo nel metabolismo di paliperidone. La somministrazione concomitante di paliperidone orale con paroxetina, un potente inibitore del CYP2D6, non ha mostrato effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di paliperidone.

La co-somministrazione di paliperidone orale a rilascio prolungato una volta al giorno con carbamazepina 200 mg due volte al giorno ha causato una diminuzione del 37% circa della  $C_{max}$  e della AUC medie allo *stato stazionario* di paliperidone. Questa diminuzione è causata, in misura sostanziale, da un aumento del 35% nella clearance renale di paliperidone probabilmente come risultato dell'induzione della P-gp renale da parte della carbamazepina. Una diminuzione minore della quota di principio attivo escreta immodificata nelle urine suggerisce un minimo effetto sul metabolismo del CYP o sulla biodisponibilità di paliperidone durante co-somministrazione di carbamazepina. Con dosi più elevate di carbamazepina potrebbero verificarsi diminuzioni più consistenti delle concentrazioni plasmatiche di paliperidone. All'inizio di un trattamento con carbamazepina, la dose di Xeplion deve essere rivalutata ed aumentata se necessario. Viceversa, in caso di interruzione della terapia con carbamazepina, la dose di Xeplion deve essere rivalutata e diminuita se necessario.

La co-somministrazione di una singola dose di una compressa di paliperidone orale a rilascio prolungato da 12 mg con compresse a rilascio prolungato di acido valproico + valproato sodico (due compresse da 500 mg una volta al giorno) ha prodotto un aumento del 50% circa della  $C_{max}$  e della AUC di paliperidone, probabilmente come risultato di un aumentato assorbimento orale. Dal momento che non è stato osservato alcun effetto sulla clearance sistemica, non ci si aspetterebbe un'interazione clinicamente significativa tra compresse a rilascio prolungato di acido valproico + valproato sodico e Xeplion iniezione intramuscolare. Questa interazione non è stata studiata con Xeplion.

#### Uso concomitante di Xeplion con risperidone o con paliperidone orale

Dal momento che paliperidone è il principale metabolita attivo di risperidone, deve essere usata cautela quando Xeplion è co-somministrato con risperidone o paliperidone orale per lunghi periodi di

tempo. I dati di sicurezza che riguardano l'uso concomitante di Xeplion con altri antipsicotici sono limitati.

#### Uso concomitante di Xeplion con psicostimolanti

L'uso combinato di psicostimolanti (ad es. metilfenidato) con paliperidone può portare a sintomi extrapiramidali quando si apportano modifiche ad uno o ad entrambi i trattamenti (vedere paragrafo 4.4).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non esistono dati adeguati in merito all'uso di paliperidone durante la gravidanza. Paliperidone palmitato iniettato per via intramuscolare e paliperidone somministrato per via orale non si sono dimostrati teratogeni in studi condotti sugli animali, ma sono stati osservati altri tipi di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I neonati esposti a paliperidone durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse che includono sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che potrebbero variare in severità e durata in seguito al parto. Si sono verificate segnalazioni di irrequietezza, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente. Xeplion non deve essere assunto durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

#### Allattamento

Paliperidone viene escreto nel latte materno in misura tale che in caso di somministrazione di dosi terapeutiche a donne in allattamento sono probabili effetti sul neonato allattato al seno. Xeplion non deve essere usato durante il periodo di allattamento.

#### Fertilità

Non sono stati osservati effetti rilevanti negli studi non-clinici.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Paliperidone può alterare in misura lieve o moderata la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, a causa di effetti potenziali a carico del sistema nervoso e di natura visiva, quali sedazione, sonnolenza, sincope e visione offuscata (vedere paragrafo 4.8). Pertanto ai pazienti deve essere consigliato di non guidare o usare macchinari fin quando non sia nota la sensibilità individuale a Xeplion.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate nelle sperimentazioni cliniche sono state insonnia, cefalea, ansia, infezione delle vie respiratorie superiori, reazione al sito di iniezione, parkinsonismo, aumento di peso, acatisia, agitazione, sedazione/sonnolenza, nausea, stipsi, capogiro, dolore muscoloscheletrico, tachicardia, tremore, dolore addominale, vomito, diarrea, affaticamento e distonia. Di queste, l'acatisia e la sedazione/sonnolenza sembrano essere correlate alla dose.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse che seguono sono state tutte riportate con paliperidone per categoria di frequenza stimata dagli studi clinici di paliperidone palmitato. Si applicano i seguenti termini e frequenze: *molto comune* ( $\geq 1/10$ ); *comune* (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); *non comune* (da  $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ); *rara* (da  $\geq 1/10$

000 a < 1/1 000); *molto rara* (< 1/10 000) e *non nota* (non può essere stimata dai dati degli studi clinici disponibili).

Classificazione sistemica organica	Reazioni avverse				
	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Non Nota
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		infezione delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie urinarie, influenza	Infezione polmonare, bronchite, infezione delle vie respiratorie, sinusite, cistite, infezione auricolare, tonsillite, onicomicosi, cellulite, ascesso sottocutaneo	infezione oculare, acarodermatite	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Conta dei leucociti diminuita, anemia	neutropenia, trombocitopenia, conta eosinofila aumentata	agranulocitosi
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			ipersensibilità		reazione anafilattica
<b>Patologie endocrine</b>		Iperprolattinemia <sup>b</sup>		secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico, presenza di glucosio nelle urine	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		iperglicemia, peso aumentato, peso diminuito, appetito ridotto	diabete mellito <sup>d</sup> , iperinsulinemia, appetito aumentato, anoressia, trigliceridi ematici aumentati, colesterolo ematico aumentato	chetoacidosi diabetica <sup>e</sup> , ipoglicemia, polidipsia	intossicazione da acqua
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Insomnia <sup>e</sup>	agitazione, depressione, ansia	disturbi del sonno, mania, libido diminuita, nervosismo, incubi	catatonia, stato confusionale, sonnambulismo, appiattimento affettivo, anorgasmia	Disturbo dell'alimentazione e correlato al sonno
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		parkinsonismo <sup>e</sup> , acatisia <sup>e</sup> , sedazione/sonnolenza, distonia <sup>e</sup> , capogiro, discinesia <sup>e</sup> , tremore, cefalea	discinesia tardiva, sincope, iperattività psicomotoria, capogiri posturali, alterazioni dell'attenzione, disartria, disgeusia, ipoestesia, parestesia	sindrome neurolettica maligna, ischemia cerebrale, non reattivo agli stimoli, perdita di coscienza, riduzione del livello di coscienza, convulsioni <sup>e</sup> , disturbi dell'equilibrio, coordinazione anormale, titubazione della testa	coma diabetico

<b>Patologie dell'occhio</b>			visione offuscata, congiuntivite, occhio secco	glaucoma <sup>c</sup> , disturbi del movimento oculare, oculogiro, fotofobia, lacrimazione aumentata, iperemia oculare	sindrome dell'iride a bandiera (intraoperatoria)
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			vertigine, tinnito, dolore auricolare		
<b>Patologie cardiache</b>		tachicardia	blocco atrio-ventricolare, disturbi di conduzione, prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma, sindrome da tachicardia ortostatica posturale, bradicardia, elettrocardiogramma anormale, palpitazioni	fibrillazione atriale, aritmia sinusale	
<b>Patologie vascolari</b>		ipertensione	ipotensione, ipotensione ortostatica	embolia polmonare, trombosi venosa, vampate	ischemia
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		tosse, congestione nasale	dispnea, dolore faringolaringeo, epistassi	sindrome da apnea del sonno <sup>c</sup> , congestione polmonare, congestione del tratto respiratorio rantoli, respiro sibilante	iperventilazione, infezione polmonare da aspirazione, disfonia
<b>Patologie gastrointestinali</b>		dolore addominale, vomito, nausea, stipsi, diarrea, dispepsia, mal di denti	fastidio addominale, gastroenterite, disfagia, bocca secca, flatulenza	pancreatite, ostruzione intestinale, lingua tumefatta, incontinenza fecale, fecaloma, cheilite	ileo
<b>Patologie epatobiliari</b>		transaminasi aumentate	gamma-glutamilttransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati		ittero
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			orticaria, prurito, eruzione cutanea, alopecia, eczema, pelle secca, eritema, acne	eruzione da farmaco, ipercheratosi, dermatite seborroica, forfora	sindrome di Stevens-Johnson / necrolisi epidermica tossica, angioedema, alterazione del colore della pelle
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		dolore muscoloscheletrico, dolore alla schiena, artralgia	Creatinofosfochinasi ematica aumentata, spasmi muscolari, rigidità articolare, debolezza muscolare	rabdomiolisi <sup>c</sup> , tumefazione articolare	postura anomala

<b>Patologie renali ed urinarie</b>			incontinenza urinaria, pollachiuria, disuria	ritenzione urinaria	
<b>Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali</b>					sindrome da astinenza da sostanza d'abuso neonatale (vedere paragrafo 4.6)
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>		amenorrea	disfunzione erettile, disturbi dell'ejaculazione, disturbi mestruali <sup>c</sup> , ginecomastia, galattorrea, disfunzione sessuale, dolore mammario	priapismo, fastidio mammario, ingorgo della mammella, aumento di volume mammario secrezione vaginale	
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		piressia, astenia, stanchezza, reazione in sede di iniezione	edema della faccia, edema <sup>c</sup> , temperatura corporea aumentata, andatura anomala, dolore toracico, fastidio toracico, malessere, indurimento	ipotermia, brividi, sete, sindrome da sospensione del farmaco, ascesso in sede di iniezione, cellulite in sede di iniezione, cisti in sede di iniezione, ematoma in sede di iniezione	temperatura corporea diminuita, necrosi in sede di iniezione, ulcera in sede di iniezione
<b>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</b>			caduta		

<sup>a</sup> La frequenza delle reazioni avverse è definita come "non nota" in quanto non sono state osservate in studi clinici su paliperidone palmitato. Queste originano sia da report spontanei post marketing, e la loro frequenza può non essere definita, che da studi clinici su risperidone (varie formulazioni) o paliperidone per uso orale e/o report post-marketing.

<sup>b</sup> Fare riferimento a "iperprolattinemia" sotto.

<sup>c</sup> Fare riferimento a "sintomi extrapiramidali" sotto.

<sup>d</sup> In studi clinici controllati con placebo, il diabete mellito è stato segnalato nello 0,32% dei pazienti trattati con Xeplion rispetto ad una percentuale dello 0,39% del gruppo placebo. L'incidenza complessiva di tutti gli studi clinici è stata dello 0,65% in tutti i pazienti trattati con Xeplion

<sup>e</sup> **Insonnia include:** insonnia iniziale, insonnia centrale; **convulsioni include:** convulsioni a tipo grande male; **edema include:** edema generalizzato, edema periferico, edema plastico; **disturbo mestruale include:** mestruazione ritardata, mestruazione irregolare, oligomenorrea

### Effetti indesiderati riportati con le formulazioni di risperidone

Paliperidone è il metabolita attivo del risperidone, pertanto, i profili delle reazioni avverse di questi composti (incluso entrambe le formulazioni orale ed iniettabile) sono pertinenti gli uni agli altri

### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

#### *Reazione anafilattica*

Raramente, durante l'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi di reazione anafilattica dopo l'iniezione con Xeplion in pazienti che hanno tollerato in precedenza risperidone orale o paliperidone orale (vedere paragrafo 4.4).

### *Reazioni al sito di iniezione*

La reazione avversa più comunemente riportata relativa al sito di iniezione è stata il dolore. La maggioranza di queste reazioni riportate è stata di entità da lieve a moderata. Le valutazioni del dolore nel sito di iniezione da parte dei soggetti in base a una scala visuo-analogica tendevano ad attenuarsi nel tempo in frequenza e intensità in tutti gli studi di Fase 2 e Fase 3 con Xeplion. Le iniezioni nel deltoide erano percepite con un dolore leggermente maggiore rispetto alle corrispondenti iniezioni nel gluteo. Altre reazioni nel sito di iniezione sono state per la maggior parte di intensità lieve e comprendevano indurimento (comune), prurito (non comune) e noduli (rara).

### *Sintomi extrapiramidali (EPS)*

EPS includevano una analisi aggregata dei seguenti termini: parkinsonismo (include ipersecrezione salivare, rigidità muscolo-scheletrica, parkinsonismo, perdita di saliva, rigidità a ruota dentata, bradicinesia, ipocinesia, facies a maschera, tensione muscolare, acinesia, rigidità nucale, rigidità muscolare, andatura parkinsoniana e riflesso glabellare anomalo, tremore parkinsoniano a riposo), acatisia (include acatisia, irrequietezza, ipercinesia, sindrome delle gambe senza riposo), discinesia (include discinesia, contrazioni muscolari, coreoatetosi, atetosi e mioclonia), distonia (include distonia, ipertonìa, torcicollo, contrazioni muscolari involontarie, contrattura muscolare, blefarospasmo, oculogiro, paralisi linguale, spasmo facciale, laringospasmo, miotonia, opistotono, spasmo orofaringeo, pleurotono, spasmo linguale e trisma) e tremore. Va notato che è incluso uno spettro più ampio di sintomi che non hanno necessariamente origine extra-piramidale

### *Aumento di peso*

Nello studio di 13 settimane che prevedeva la somministrazione iniziale di 150 mg, la percentuale di soggetti con un anomalo aumento di peso  $\geq 7\%$  ha mostrato un andamento dose-correlato, con una percentuale di incidenza del 5% nel gruppo placebo rispetto alle percentuali del 6%, 8% e 13% rispettivamente nei gruppi Xeplion 25 mg, 100 mg e 150 mg.

Durante il periodo di transizione/mantenimento di 33 settimane in aperto della sperimentazione sulla prevenzione delle recidive a lungo termine, il 12% dei soggetti trattati con Xeplion ha riscontrato questo effetto (aumento di peso  $\geq 7\%$  dalla fase in doppio cieco all'endpoint); la variazione di peso media (DS) dal basale della fase in aperto è stata + 0,7 (4,79) kg.

### *Iperprolattinemia*

Nelle sperimentazioni cliniche, incrementi mediani nella prolattina sierica sono stati osservati in soggetti di ambo i sessi che ricevevano Xeplion. Reazioni avverse che potevano suggerire un aumento nei livelli di prolattina (es., amenorrea, galattorrea, disturbi mestruali, ginecomastia) sono state riportate complessivamente in  $< 1\%$  dei soggetti.

### Effetti di classe

Con la somministrazione di antipsicotici possono manifestarsi prolungamento dell'intervallo QT, aritmie ventricolari (fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare), morte improvvisa inspiegata, arresto cardiaco e torsione di punta.

Sono stati riportati con l'uso di medicinali antipsicotici casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda (frequenza non nota).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.**

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

In generale, i segni e i sintomi attesi sono quelli dovuti ad un'accentuazione degli effetti farmacologici noti di paliperidone, ad es. sonnolenza e sedazione, tachicardia e ipotensione, prolungamento dell'intervallo QT e sintomi extrapiramidali. Sono stati riportati torsione di punta e fibrillazione ventricolare in un paziente in una condizione di sovradosaggio con paliperidone orale. In caso di sovradosaggio acuto, è necessario considerare la possibilità che più farmaci siano coinvolti.

### Gestione

Devono essere considerate la natura di rilascio prolungato del medicinale e la lunga emivita di eliminazione di paliperidone nel valutare le esigenze di trattamento e il recupero. Non esiste un antidoto specifico a paliperidone. Devono essere istituite appropriate misure generali di supporto. Stabilire e mantenere la pervietà delle vie respiratorie e assicurare un'adeguata ossigenazione e ventilazione.

Il monitoraggio cardiovascolare deve essere iniziato immediatamente e deve includere un monitoraggio elettrocardiografico continuo per individuare possibili aritmie. L'ipotensione e il collasso circolatorio devono essere trattati con misure appropriate quali fluidi endovenosi e/o agenti simpaticomimetici. In caso di severi sintomi extrapiramidali, devono essere somministrati agenti anticolinergici. Proseguire un attento monitoraggio e la supervisione medica fino al ristabilimento del paziente.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicolettici, altri antipsicotici, codice ATC: N05AX13

Xeplion contiene una miscela racemica di (+)- e (-)-paliperidone.

#### Meccanismo d'azione

Paliperidone è un agente selettivo bloccante degli effetti monoaminici, le cui proprietà farmacologiche sono differenti da quelle dei tradizionali neurolettici. Paliperidone si lega fortemente ai recettori 5-HT<sub>2</sub> serotoninergici e dopaminergici D<sub>2</sub>. Paliperidone blocca anche i recettori adrenergici alfa<sub>1</sub>- e, in misura inferiore, i recettori istaminergici H<sub>1</sub>-ed adrenergici alfa<sub>2</sub>-. L'attività farmacologica degli enantiomeri (+) e (-) di paliperidone è qualitativamente e quantitativamente simile.

Paliperidone non si lega ai recettori colinergici. Sebbene paliperidone sia un forte antagonista D<sub>2</sub>, che si ritiene in grado di alleviare i sintomi positivi della schizofrenia, causa minore catalessia e diminuisce la capacità motoria in misura inferiore rispetto ai neurolettici tradizionali. L'antagonismo dominante centrale della serotonina può ridurre la tendenza di paliperidone a causare effetti indesiderati extrapiramidali.

#### Efficacia clinica

##### *Trattamento acuto della schizofrenia*

L'efficacia di Xeplion nel trattamento acuto della schizofrenia è stata stabilita in quattro studi a breve termine (uno di 9 settimane e tre di 13 settimane) in doppio cieco, randomizzati, controllati con placebo, a dose fissa in pazienti adulti ospedalizzati ricattizzati che soddisfacevano i criteri DSM-IV per la schizofrenia. Le dosi fisse di Xeplion in tali studi sono state somministrate nei giorni 1, 8 e 36 nello studio di 9 settimane e anche nel giorno 64 negli studi di 13 settimane. Non è stata necessaria alcuna ulteriore supplementazione di antipsicotici orali durante il trattamento acuto della schizofrenia.



con Xeplion. L'endpoint d'efficacia primaria è stato definito come una riduzione dei punteggi totali della Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) come illustrato nella tabella qui di seguito. La scala PANSS è uno strumento validato multi-item composto da cinque dimensioni per valutare sintomi positivi, sintomi negativi, disorganizzazione concettuale, ostilità/agitazione non controllata e ansia/depressione. Il funzionamento è stato valutato mediante la scala Personal and Social Performance (PSP). La PSP è una scala clinicamente validata che misura il funzionamento personale e sociale in quattro domini: attività socialmente utili (lavoro e studio), relazioni personali e sociali, cura di sé e comportamenti disturbanti e aggressivi.

In uno studio di 13 settimane (n = 636) confrontando tre dosi fisse di Xeplion (iniezione iniziale nel deltoide di 150 mg seguita da 3 dosi nel gluteo o nel deltoide di 25 mg/4 settimane, 100 mg/4 settimane o 150 mg/4 settimane) con placebo, tutte le tre dosi di Xeplion sono state superiori al placebo nel migliorare il punteggio totale PANSS. In questo studio, entrambi i gruppi di trattamento 100 mg/4 settimane e 150 mg/4 settimane, ma non 25 mg/4 settimane, hanno dimostrato superiorità statistica rispetto al placebo per il punteggio PSP. Tali risultati supportano l'efficacia per l'intera durata del trattamento e il miglioramento alla PANSS e sono stati osservati precocemente al giorno 4 con separazione significativa dal placebo nei gruppi Xeplion 25 mg e 150 mg dal giorno 8.

I risultati degli altri studi hanno fornito risultati statisticamente significativi a favore di Xeplion, ad eccezione della dose di 50 mg in un unico studio (vedere tabella qui di seguito).

Punteggio totale alla scala Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) per la schizofrenia - Variazione dal basale all'endpoint- LOCF per gli studi R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 e R092670-PSY-3007: Set di analisi di efficacia primaria					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Media al basale (DS)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Variazione media (DS)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Valore P (vs. Placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
<b>R092670-PSY-3003</b>	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Media al basale (DS)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Variazione media (DS)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Valore P (vs. Placebo)	--		0,193	0,019	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Media al basale (DS)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Variazione media (DS)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
Valore P (vs. Placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
<b>R092670-SCH-201</b>	n=66		n=63	n=68	
Media al basale (DS)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Variazione media (DS)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
Valore P (vs. Placebo)	--		0,001	< 0,0001	

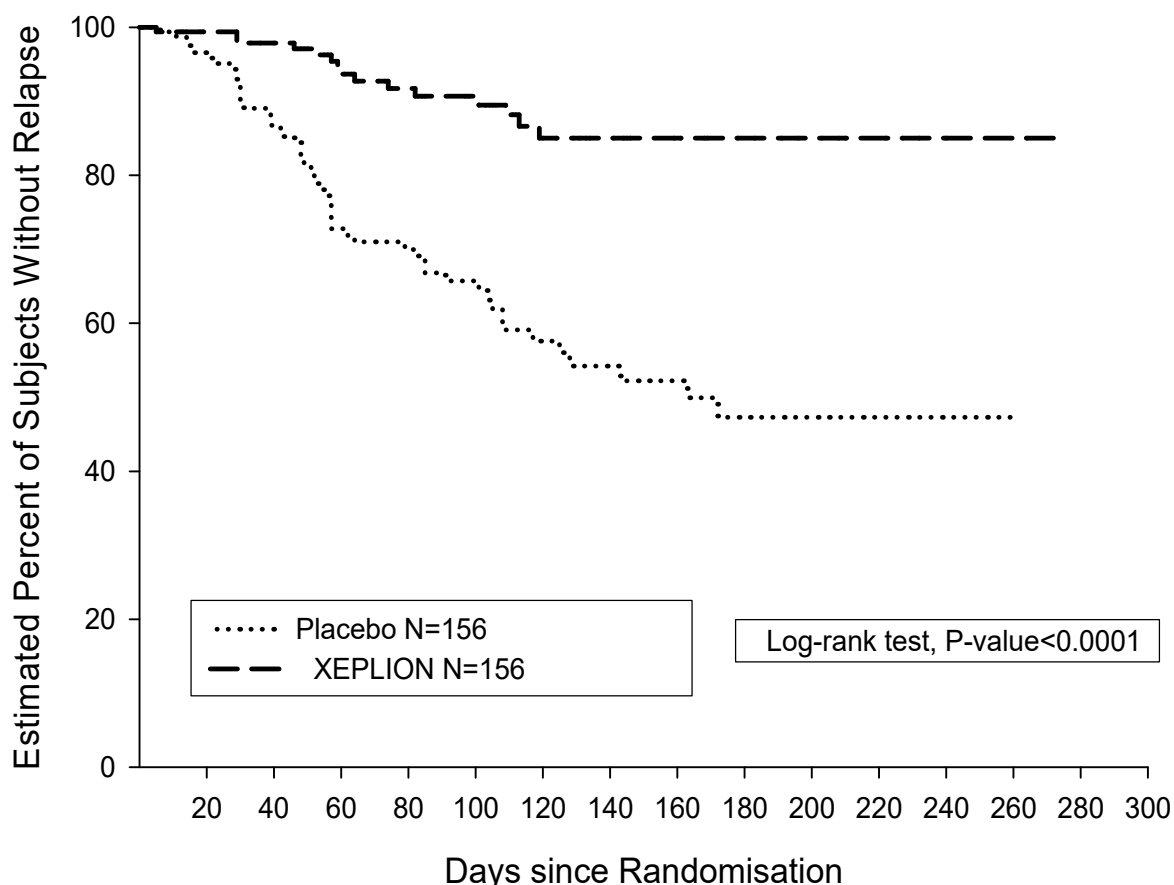
\* Per lo studio R092670-PSY-3007 è stata somministrata al giorno 1 una dose di inizio di 150 mg a tutti i soggetti presenti nei gruppi di trattamento Xeplion seguita dalla dose assegnata successivamente.

Nota: la variazione negativa dei punteggi indica un miglioramento.

#### *Mantenimento del controllo dei sintomi e ritardo nella recidiva della schizofrenia*

L'efficacia di Xeplion nel mantenimento del controllo dei sintomi e nel ritardare la recidiva della schizofrenia è stata stabilita in uno studio a più lungo termine in doppio cieco, placebo controllato, a dose flessibile che ha coinvolto 849 soggetti adulti non-anziani che soddisfacevano i criteri DSM-IV per la schizofrenia. Questo studio prevedeva una fase in aperto di trattamento acuto e stabilizzazione di 33 settimane, una fase di randomizzazione in doppio cieco controllata con placebo per osservare l'eventuale recidiva e un periodo di estensione in aperto di 52 settimane. In questo studio, le dosi di Xeplion comprendevano 25, 50, 75 e 100 mg somministrate mensilmente; la dose di 75 mg veniva

consentita solo nel periodo di estensione in aperto di 52 settimane. I soggetti inizialmente ricevevano dosi flessibili (25-100 mg) di Xeplion durante un periodo di transizione di 9 settimane, seguito da un periodo di mantenimento di 24 settimane, dove i soggetti dovevano avere un punteggio PANSS  $\leq 75$ . Aggiustamenti della dose erano consentiti esclusivamente nelle prime 12 settimane del periodo di mantenimento. Un totale di 410 pazienti stabilizzati sono stati randomizzati a Xeplion (durata mediana 171 giorni [range da 1 giorno a 407 giorni]) o a placebo (durata mediana 105 giorni [range da 8 giorni a 441 giorni]) fino a che non presentavano una recidiva dei sintomi di schizofrenia nella fase in doppio cieco di durata variabile. La sperimentazione era stata precocemente interrotta per motivi di efficacia in quanto era stato osservato un tempo significativamente più lungo di comparsa di recidiva ( $p < 0,0001$ , Figura 1) nei pazienti trattati con Xeplion rispetto al placebo (hazard ratio = 4,32; 95% CI: 2,4-7,7).



**Figura 1:** Curva di Kaplan-Meier del tempo alla recidiva – Analisi ad interim (Set di analisi ad interim Intent-to-Treat)

### Popolazione pediatrica

L’Agenzia europea per i medicinali ha previsto l’esonero dall’obbligo di presentare i risultati degli studi con Xeplion in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica in schizofrenia. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento e distribuzione

Paliperidone palmitato è il profarmaco estere palmitato di paliperidone. A causa della sua solubilità in acqua estremamente bassa, paliperidone palmitato si scioglie lentamente dopo iniezione intramuscolare prima di essere idrolizzato a paliperidone e assorbito nella circolazione sistemica. A

seguito di una singola dose intramuscolare, le concentrazioni plasmatiche di paliperidone gradualmente si innalzano per raggiungere concentrazioni plasmatiche massime a un  $T_{max}$  mediano di 13 giorni. Il rilascio della sostanza attiva ha inizio già al giorno 1 e persiste per almeno 4 mesi.

A seguito dell'iniezione intramuscolare di dosi singole (25-150 mg) nel muscolo deltoide, in media, è stata osservata una  $C_{max}$  più elevata del 28% rispetto all'iniezione nel gluteo. Le due iniezioni intramuscolari iniziali nel deltoide di 150 mg al giorno 1 e 100 mg al giorno 8 aiutano a ottenere rapidamente concentrazioni terapeutiche. Il profilo di rilascio e il regime di dosaggio di Xeplion portano a concentrazioni terapeutiche sostenute. L'esposizione totale di paliperidone a seguito della somministrazione di Xeplion è stata proporzionale alla dose in un intervallo di dosi 25-150 mg, e inferiore a quella proporzionale alla dose per la  $C_{max}$  per dosi che superavano i 50 mg. Il rapporto picco:valle medio allo stato stazionario per una dose di Xeplion di 100 mg era 1,8 a seguito di una somministrazione nel gluteo e 2,2 a seguito di una somministrazione nel deltoide. L'emivita mediana apparente di paliperidone a seguito della somministrazione di Xeplion nell'intervallo di dosi 25-150 mg variava da 25 a 49 giorni.

La biodisponibilità assoluta di paliperidone palmitato a seguito della somministrazione di Xeplion è 100%.

A seguito della somministrazione di paliperidone palmitato, gli enantiomeri (+) e (-) di paliperidone interconvertono, raggiungendo un rapporto AUC (+)/(-) di circa 1,6-1,8.

Il legame alle proteine plasmatiche di paliperidone racemico è 74%.

#### Biotrasformazione ed eliminazione

Dopo una settimana dalla somministrazione di una dose singola orale di 1 mg a rilascio immediato di  $^{14}C$ -paliperidone, il 59% della dose era escreto immodificato nell'urina, dimostrando che paliperidone non è metabolizzato in modo esteso dal fegato. Circa l'80% della radioattività somministrata veniva recuperata nell'urina e l'11% nelle feci. *In vivo* sono stati identificati quattro percorsi metabolici, nessuno dei quali era responsabile di più del 6,5% della dose: dealchilazione, idrossilazione, deidrogenazione e scissione benzisossazolica. Sebbene gli studi *in vitro* abbiano suggerito un ruolo per il CYP2D6 e CYP3A4 nel metabolismo di paliperidone, non esiste prova *in vivo* che tali isoenzimi giochino un ruolo significativo nel metabolismo di paliperidone. Le analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che non esiste alcuna differenza distinguibile nella clearance apparente di paliperidone dopo somministrazione di paliperidone orale tra metabolizzatori estensivi e scarsi metabolizzatori di substrati CYP2D6. Gli studi *in vitro* sui microsomi di fegato umano hanno dimostrato che paliperidone non inibisce in maniera sostanziale il metabolismo dei medicinali metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450, inclusi CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 e CYP3A5.

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che paliperidone è un substrato P-gp e un debole inibitore della P-gp a concentrazioni elevate. Non sono disponibili dati *in vivo* e la rilevanza clinica è sconosciuta.

#### Iniezione di paliperidone palmitato a rilascio prolungato rispetto a paliperidone orale a rilascio prolungato

Xeplion è stato sviluppato per rilasciare paliperidone per un periodo di un mese mentre paliperidone orale a rilascio prolungato viene somministrato su base quotidiana. Il regime della fase iniziale per Xeplion (150 mg/100 mg nel muscolo deltoide al giorno 1/giorno 8) è stato sviluppato per ottenere rapidamente concentrazioni di paliperidone allo *stato stazionario* all'inizio della terapia senza l'uso di alcuna supplementazione orale.

In generale, i livelli plasmatici complessivi della fase iniziale con Xeplion rientravano nel range di esposizione osservato con 6-12 mg di paliperidone orale a rilascio prolungato. L'uso del regime della fase iniziale di Xeplion ha permesso ai pazienti di restare in questa finestra di esposizione di 6-12 mg di paliperidone orale a rilascio prolungato anche nei giorni di concentrazioni basse precedenti la

somministrazione (giorno 8 e giorno 36). A causa della differenza nei profili farmacocinetici mediani tra i duemedicinali, si deve prestare la dovuta attenzione quando si fa un confronto diretto delle loro proprietà farmacocinetiche.

### Compromissione epatica

Paliperidone non viene metabolizzato estensivamente nel fegato. Anche se Xeplion non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica, non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. In uno studio con paliperidone orale in soggetti con compromissione epatica moderata (classe B secondo la classificazione Child-Plugh), le concentrazioni plasmatiche di paliperidone libero erano simili a quelle dei soggetti sani. Non sono stati condotti studi con paliperidone in pazienti con severa compromissione epatica.

### Danno renale

La disposizione di una singola dose orale di paliperidone 3 mg compresse a rilascio prolungato è stata studiata in soggetti con vari gradi di funzionalità renale. L'eliminazione di paliperidone diminuiva al diminuire della clearance della creatinina stimata. La clearance totale di paliperidone era ridotta del 32% in media nei soggetti con funzionalità renale lievemente compromessa ( $CrCl = da 50 a < 80 \text{ mL/min}$ ), del 64% in quelli con danno moderato ( $CrCl = da 30 a < 50 \text{ mL/min}$ ), e del 71% nei casi di danno severo ( $CrCl = da 10 a < 30 \text{ mL/min}$ ), corrispondente a un incremento medio nell'esposizione ( $AUC_{inf}$ ) di 1,5, 2,6 e 4,8 volte, rispettivamente, rispetto ai soggetti sani. In base a un numero limitato di osservazione con Xeplion in soggetti con danno renale lieve e simulazioni farmacocinetiche, viene raccomandata una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2).

### Anziani

Analisi farmacocinetiche sulla popolazione non hanno dato prova di differenze farmacocinetiche correlabili all'età.

### Indice di massa corporea (IMC) /peso corporeo

Gli studi farmacocinetici con paliperidone palmitato hanno dimostrato concentrazioni plasmatiche a volte inferiori (10-20%) di paliperidone in pazienti sovrappeso o obesi rispetto ai pazienti di peso normale (vedere paragrafo 4.2).

### Razza

Le analisi farmacocinetiche di popolazione dei dati provenienti da studi con paliperidone orale non hanno rivelato differenze legate alla razza nella farmacocinetica di paliperidone a seguito della somministrazione di Xeplion.

### Sesso

Non sono state osservate differenze clinicamente significative fra pazienti di sesso maschile e femminile.

### Fumo

In base agli studi *in vitro* condotti utilizzando enzimi di fegato umano, paliperidone non costituisce un substrato per il CYP1A2; il fumo, pertanto, non dovrebbe avere alcun effetto sulla farmacocinetica di paliperidone. L'effetto del fumo sulla farmacocinetica di paliperidone non è stato studiato con Xeplion. Un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati con paliperidone compresse orali a rilascio prolungato hanno dimostrato un'esposizione a paliperidone leggermente inferiore nei fumatori rispetto ai non-fumatori. E' improbabile che la differenza possa essere clinicamente rilevante.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di tossicità a dosi ripetute di paliperidone palmitato iniettato per via intramuscolare (la formulazione a somministrazione mensile) e di paliperidone somministrato per via orale nel ratto e nel cane hanno mostrato principalmente effetti farmacologici, quali sedazione ed effetti mediati dalla prolattina su ghiandole mammarie e genitali. Negli animali trattati con paliperidone palmitato è stata notata una reazione infiammatoria a livello del sito di iniezione intramuscolare. Occasionalmente si è verificata la formazione di un ascesso.

Negli studi sulla riproduzione dei ratti con risperidone orale, che è largamente convertito a paliperidone nei ratti e negli uomini, sono stati notati eventi avversi sul peso alla nascita e sulla sopravvivenza della prole. Non è stata osservata alcuna embriotossicità o malformazioni a seguito della somministrazione intramuscolare di paliperidone palmitato a ratte gravide fino alla dose più elevata (160 mg/kg/die) corrispondente a 4,1 volte il livello di esposizione nell'uomo alla massima dose raccomandata di 150 mg. Altri antagonisti della dopamina, se somministrati ad animali gravidi, hanno causato effetti negativi sull'apprendimento e sullo sviluppo motorio nella prole. Paliperidone palmitato e paliperidone non sono stati genotossici. Negli studi sulla carcinogenicità orale di risperidone condotti su ratti e topi, sono stati rilevati aumenti di adenomi della ghiandola pituitaria (nei topi), di adenomi del pancreas endocrino (nei ratti) e di adenomi delle ghiandole mammarie (in entrambe le specie). Il potenziale carcinogenico di paliperidone palmitato iniettato per via intramuscolare è stato valutato nei ratti. Si è verificato un aumento statisticamente significativo degli adenocarcinomi nella ghiandola mammaria nelle femmine di ratto a 10, 30 e 60 mg/kg/mese. Nei maschi è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo degli adenomi e carcinomi della ghiandola mammaria a 30 e 60 mg/kg/mese che rappresentano 1,2 e 2,2 volte il livello di esposizione alla dose massima raccomandata nell'uomo di 150 mg. Questi tumori possono essere correlati a prolungato antagonismo dei recettori D2 della dopamina e a iperprolattinemia. La rilevanza di questi riscontri tumorali nei roditori in termini di rischio per l'uomo è sconosciuta.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Polisorbato 20  
Polietilen glicole 4 000  
Acido citrico monoidrato  
Disodio idrogeno fosfato anidro  
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato  
Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

25 mg

Sospensione da 0,25 mL in siringa pre-riempita (copolimero con olefina ciclica) con fermo per stantuffo, alette impugnatura siringa e tappo di chiusura (gomma bromobutilica) con un ago di sicurezza da 22 G, 1 ½ pollici (0,72 mm x 38,1 mm) e un ago di sicurezza 23 G, 1 pollice (0,64 mm x 25,4 mm).

#### 50 mg

Sospensione da 0,5 mL in siringa pre-riempita (copolimero con olefina ciclica) con fermo per stantuffo, alette impugnatura siringa e tappo di chiusura (gomma bromobutilica) con un ago di sicurezza da 22 G, 1 ½ pollici (0,72 mm x 38,1 mm) e un ago di sicurezza 23 G, 1 pollice (0,64 mm x 25,4 mm).

#### 75 mg

Sospensione da 0,75 mL in siringa pre-riempita (copolimero con olefina ciclica) con fermo per stantuffo, alette impugnatura siringa e tappo di chiusura (gomma bromobutilica) con un ago di sicurezza da 22 G, 1 ½ pollici (0,72 mm x 38,1 mm) e un ago di sicurezza 23 G, 1 pollice (0,64 mm x 25,4 mm).

#### 100 mg

Sospensione da 1 mL in siringa pre-riempita (copolimero con olefina ciclica) con fermo per stantuffo, alette impugnatura siringa e tappo di chiusura (gomma bromobutilica) con un ago di sicurezza da 22 G, 1 ½ pollici (0,72 mm x 38,1 mm) e un ago di sicurezza 23 G, 1 pollice (0,64 mm x 25,4 mm).

#### 150 mg

Sospensione da 1,5 mL in siringa pre-riempita (copolimero con olefina ciclica) con fermo per stantuffo, alette impugnatura siringa e tappo di chiusura (gomma bromobutilica) con un ago di sicurezza da 22 G, 1 ½ pollici (0,72 mm x 38,1 mm) e un ago di sicurezza 23 G, 1 pollice (0,64 mm x 25,4 mm).

Confezioni:

la confezione contiene 1 siringa pre-riempita e 2 aghi

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 04 Marzo 2011

Data del rinnovo più recente: 16 Dicembre 2015

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea per i Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xeplion 150 mg e Xeplion 100 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa pre-riempita contiene 156 mg di paliperidone palmitato in 1 mL equivalenti a 100 mg di paliperidone.

Ogni siringa pre-riempita contiene 234 mg di paliperidone palmitato in 1,5 mL equivalenti a 150 mg di paliperidone.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

La sospensione è di colore da bianco a biancastro. La sospensione è a pH neutro (circa 7,0).

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Xeplion è indicato per la terapia di mantenimento della schizofrenia in pazienti adulti stabilizzati con paliperidone o risperidone.

In pazienti adulti selezionati con schizofrenia e che abbiano precedentemente risposto a paliperidone o risperidone orale, è possibile usare Xeplion senza una precedente stabilizzazione con trattamento orale se i sintomi psicotici sono da lievi a moderati e se è necessario un trattamento iniettabile ad azione prolungata.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Si raccomanda di iniziare Xeplion con una dose di 150 mg al giorno 1 di trattamento e una dose di 100 mg una settimana dopo (giorno 8), in entrambi i casi somministrata nel muscolo deltoide in maniera da ottenere rapidamente le concentrazioni terapeutiche (vedere paragrafo 5.2). La terza dose deve essere somministrata un mese dopo la seconda dose. La dose di mantenimento mensile raccomandata è di 75 mg; alcuni pazienti possono beneficiare di dosi minori o maggiori entro il range raccomandato di 25-150 mg in base a una tollerabilità e/o efficacia soggettiva. I pazienti in sovrappeso o obesi possono richiedere dosi vicine al range superiore (vedere paragrafo 5.2). Dopo la seconda dose iniziale, è possibile somministrare le dosi di mantenimento mensili sia nel muscolo deltoide sia nel gluteo.

L'aggiustamento della dose di mantenimento può essere fatto mensilmente. Nell'eseguire aggiustamenti della dose, devono essere considerate le caratteristiche di rilascio prolungato di Xeplion (vedere paragrafo 5.2), poiché l'effetto pieno delle dosi di mantenimento potrebbe non risultare evidente per diversi mesi.

#### *Passaggio da paliperidone orale a rilascio prolungato o risperidone orale a Xeplion*

Xeplion deve essere iniziato come descritto in precedenza all'inizio de paragrafo 4.2. Durante il trattamento di mantenimento mensile con Xeplion, pazienti precedentemente stabilizzati con dosi diverse di paliperidone compresse a rilascio prolungato possono raggiungere una simile esposizione a paliperidone allo stato stazionario attraverso l'iniezione. Le dosi di mantenimento di Xeplion necessarie per raggiungere una simile esposizione allo stato stazionario sono mostrate come segue:



<b>Dosi di paliperidone compresse a rilascio prolungato e di Xeplion necessarie a raggiungere una simile esposizione a paliperidone allo stato stazionario durante il trattamento di mantenimento</b>	
<b>Precedente dose di paliperidone compresse a rilascio prolungato</b>	<b>Iniezione di Xeplion</b>
3 mg al giorno	25-50 mg al mese
6 mg al giorno	75 mg al mese
9 mg al giorno	100 mg al mese
12 mg al giorno	150 mg al mese

Nella fase iniziale di trattamento con Xeplion, è possibile sospendere il precedente paliperidone orale o risperidone orale. Alcuni pazienti possono trarre beneficio da una sospensione graduale. Alcuni pazienti che passano da dosi orali di paliperidone più elevate (ad es. 9-12 mg al giorno) a iniezioni nel gluteo con Xeplion possono avere un'esposizione plasmatica inferiore durante i primi 6 mesi successivi al passaggio. Di conseguenza, in alternativa, si potrebbe considerare di somministrare iniezioni nel deltoide per i primi 6 mesi.

*Passaggio da risperidone iniettabile a rilascio prolungato a Xeplion*

Quando i pazienti effettuano il passaggio da risperidone iniettabile a rilascio prolungato, iniziare la terapia con Xeplion al posto della successiva iniezione programmata. Xeplion deve essere poi continuato a intervalli mensili. Lo schema posologico iniziale della prima settimana, che include le iniezioni intramuscolari (rispettivamente al giorno 1 e al giorno 8) come descritto al paragrafo 4.2 non è necessario.

I pazienti precedentemente stabilizzati con diverse dosi di risperidone iniettabile a rilascio prolungato possono ottenere una simile esposizione a paliperidone allo stato stazionario durante il trattamento di mantenimento con dosi mensili di Xeplion in base allo schema seguente:

<b>Dosi di risperidone iniettabile a rilascio prolungato e di Xeplion necessarie ad ottenere una simile esposizione a paliperidone allo stato stazionario</b>	
<b>Dose precedente di risperidone iniettabile a rilascio prolungato</b>	<b>Iniezione di Xeplion</b>
25 mg ogni 2 settimane	50 mg al mese
37,5 mg ogni 2 settimane	75 mg al mese
50 mg ogni 2 settimane	100 mg al mese

L'interruzione del trattamento con medicinali antipsicotici deve essere fatta in accordo con le appropriate informazioni prescrittive. Se Xeplion viene sospeso, devono essere considerate le sue caratteristiche di rilascio prolungato. La necessità di continuare eventuali medicinali preesistenti contro i sintomi extrapiramidali (EPS, ExtraPyramidal Symptoms) deve essere rivalutata periodicamente.

Mancata assunzione di una dose

*Come evitare la mancata assunzione di una dose*

Si raccomanda di somministrare la seconda dose della fase iniziale della terapia di Xeplion una settimana dopo la prima dose. Per evitare di perdere una dose, è possibile praticare la seconda dose ai pazienti 4 giorni prima o 4 giorni dopo il termine stabilito ad una settimana (giorno 8). Allo stesso modo, dopo la fase iniziale, si raccomanda di praticare la terza iniezione e le iniezioni successive una volta al mese. Per evitare di perdere una dose mensile, è possibile praticare l'iniezione ai pazienti fino a 7 giorni prima o 7 giorni dopo il termine mensile stabilito.

Se la data prevista per la seconda iniezione di Xeplion (giorno  $8 \pm 4$  giorni) è passata, la modalità raccomandata per riprendere la terapia dipende dal tempo trascorso dalla prima iniezione al paziente.

*Mancata assunzione della seconda dose della fase iniziale (< 4 settimane dalla prima iniezione)*

Se sono trascorse meno di 4 settimane dalla prima iniezione, allora si deve somministrare la seconda iniezione al paziente di 100 mg nel muscolo deltoide il prima possibile. Una terza iniezione di Xeplion di 75 mg nel muscolo deltoide o gluteo va somministrata 5 settimane dopo la prima iniezione (indipendentemente da quando sia stata praticata la seconda iniezione). Il normale ciclo mensile di iniezioni nel muscolo deltoide o gluteo di 25-150 mg, in base alla tollerabilità e/o efficacia individuale del paziente, deve essere seguito da lì in poi.

*Mancata assunzione della seconda dose della fase iniziale (4-7 settimane dalla prima iniezione)*

Se sono trascorse da 4 a 7 settimane dalla prima iniezione di Xeplion, ripristinare il dosaggio con due iniezioni di 100 mg nel modo seguente:

1. una iniezione nel deltoide il prima possibile
2. un'altra iniezione nel deltoide una settimana dopo
3. ripresa del normale ciclo mensile di iniezioni nel muscolo deltoide o gluteo di 25-150 mg, in base alla tollerabilità e/o efficacia individuale del paziente.

*Mancata assunzione della seconda dose della fase iniziale (> 7 settimane dalla prima iniezione)*

Se sono trascorse più di 7 settimane dalla prima iniezione di Xeplion, iniziare la somministrazione come descritto nelle raccomandazioni relative alla fase iniziale di Xeplion indicate precedentemente.

*Mancata assunzione della dose di mantenimento mensile (da 1 mese a 6 settimane)*

Dopo la fase iniziale, il ciclo di iniezioni raccomandato di Xeplion è mensile. Se sono trascorse meno di 6 settimane dall'ultima iniezione, allora la dose stabilita in precedenza deve essere somministrata il prima possibile, seguita dalle iniezioni a intervalli mensili.

*Mancata assunzione della dose di mantenimento mensile (da > 6 settimane a 6 mesi)*

Se sono trascorse più di 6 settimane dall'ultima iniezione di Xeplion, le raccomandazioni sono le seguenti:

*Per pazienti stabilizzati con dosi da 25 a 100 mg*

1. una iniezione nel deltoide il prima possibile alla stessa dose con la quale il paziente è stato stabilizzato in precedenza
2. un'altra iniezione nel deltoide (stessa dose) una settimana dopo (giorno 8)
3. ripresa del normale ciclo mensile di iniezioni nel muscolo deltoide o gluteo di 25-150 mg, in base alla tollerabilità e/o efficacia individuale del paziente.

*Per pazienti stabilizzati con 150 mg*

1. una iniezione nel deltoide il prima possibile alla dose di 100 mg
2. un'altra iniezione nel deltoide una settimana dopo (giorno 8) alla dose di 100 mg
3. ripresa del normale ciclo mensile di iniezioni nel muscolo deltoide o gluteo di 25-150 mg, in base alla tollerabilità e/o efficacia individuale del paziente.

*Mancata assunzione della dose di mantenimento mensile (> 6 mesi).*

Se sono trascorsi più di 6 mesi dall'ultima iniezione di Xeplion, iniziare il dosaggio come descritto nelle raccomandazioni relative alla fase iniziale di Xeplion indicate precedentemente.

## Popolazioni speciali

### *Anziani*

L'efficacia e la sicurezza nei soggetti di età > 65 anni non sono state stabilite.

In generale, la posologia di Xeplion raccomandata per i pazienti anziani con funzione renale normale è la stessa dei pazienti adulti più giovani con funzione renale normale. Tuttavia, poiché i pazienti più

anziani potrebbero avere ridotta funzionalità renale, potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose (vedere il paragrafo *Danno renale* qui di seguito per le raccomandazioni sulla posologia in pazienti affetti da danno renale).

#### *Danno renale*

Xeplion non è stato studiato in maniera sistematica nei pazienti con danno renale (vedere paragrafo 5.2). Per i pazienti con lieve danno renale (clearance della creatinina da  $\geq 50$  a  $< 80$  mL/min), le raccomandazioni della fase iniziale di Xeplion prevedono una dose di 100 mg nel giorno di trattamento 1 e una dose di 75 mg una settimana dopo, in entrambi i casi somministrata nel muscolo deltoide. La dose di mantenimento mensile raccomandata è di 50 mg con un range di 25-100 mg in base alla tollerabilità e/o efficacia del paziente.

Xeplion non è raccomandato nei pazienti con danno renale moderato o severo (clearance della creatinina  $< 50$  mL/min) (vedere paragrafo 4.4).

#### *Compromissione epatica*

In base all'esperienza con paliperidone orale, non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Dal momento che paliperidone non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa, in tali pazienti si raccomanda cautela (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Xeplion nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Xeplion è esclusivamente per uso intramuscolare. Non deve essere somministrato attraverso altre vie. Deve essere iniettato lentamente e in profondità nei muscoli deltoide o gluteo. Ciascuna iniezione deve essere praticata da un operatore sanitario. La somministrazione deve avvenire in una singola iniezione. La dose non deve essere somministrata in iniezioni separate.

Le dosi dei giorni 1 e 8 della fase iniziale devono essere somministrate entrambe nel muscolo deltoide per poter ottenere rapidamente le concentrazioni terapeutiche (vedere paragrafo 5.2). Dopo la seconda dose iniziale, è possibile somministrare le dosi di mantenimento mensili nel muscolo deltoide o nel gluteo. Deve essere considerato il passaggio dal gluteo al deltoide (e viceversa) in caso di dolore a livello della sede di iniezione se tale fastidio non è ben tollerato (vedere paragrafo 4.8). È inoltre raccomandata l'alternanza tra lato sinistro e lato destro (vedere qui di seguito).

Per le istruzioni per l'uso e per la manipolazione di Xeplion, vedere il foglio illustrativo (informazioni destinate al medico o agli operatori sanitari).

#### *Somministrazione nel muscolo deltoide*

Le dimensioni raccomandate dell'ago per la somministrazione iniziale e di mantenimento di Xeplion nel muscolo deltoide sono determinate dal peso del paziente. Per un peso  $\geq 90$  kg, si raccomanda un ago da 1½ pollici, 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Per un peso  $< 90$  kg, si raccomanda un ago da 1 pollice, 23 G (25,4 mm x 0,64 mm). Le iniezioni nel deltoide devono essere alternate tra i due muscoli deltoidei.

#### *Somministrazione nel muscolo gluteo*

Le dimensioni raccomandate dell'ago per la somministrazione di mantenimento di Xeplion nel muscolo gluteo sono 1½ pollici, 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). La somministrazione deve essere eseguita nel quadrante superiore esterno dell'area del gluteo. Le iniezioni nel gluteo devono essere alternate tra i due muscoli gluteali.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, al risperidone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Uso in pazienti in stato di agitazione acuta o in stato psicotico severo

Xeplion non deve essere utilizzato per gestire stati di agitazione acuta o stati psicotici severi quando è richiesto un immediato controllo dei sintomi.

#### Intervallo QT

Prestare cautela quando si prescrive paliperidone in pazienti con disturbi cardiovascolari noti o con una storia familiare di prolungamento del tratto QT e in caso di uso concomitante di altri farmaci ritenuti in grado di prolungare l'intervallo QT.

#### Sindrome neurolettica maligna

Con paliperidone è stata riportata la Sindrome Neurolettica Maligna (SNM), caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità del Sistema Nervoso Autonomo, alterazioni dello stato di coscienza e livelli sierici elevati di creatinfosfochinasi. Ulteriori manifestazioni cliniche possono includere mioglobinuria (rabdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Se un paziente mostra segni o sintomi indicativi di SNM, bisogna sospendere il trattamento con paliperidone.

#### Discinesia tardiva/sintomi extrapiramidali

I medicinali con azione antagonista sui recettori dopaminergici sono stati associati all'induzione di discinesia tardiva caratterizzata da movimenti ritmici e involontari, soprattutto della lingua e/o del viso. Qualora si manifestassero segni e sintomi di discinesia tardiva, si deve considerare l'opportunità di sospendere qualsiasi antipsicotico, incluso paliperidone.

Si richiede cautela nei pazienti che assumono entrambi, psicostimolanti (ad es. metilfenidato) e paliperidone in concomitanza, poiché i sintomi extrapiramidali possono emergere quando si apportano aggiustamenti alla dose di uno o entrambi i farmaci. Si raccomanda la sospensione graduale del trattamento con stimolanti (vedere paragrafo 4.5).

#### Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi

Sono stati segnalati eventi di leucopenia, neutropenia e agranulocitosi con l'utilizzo di Xeplion. Durante la sorveglianza post-marketing l'agranulocitosi è stata segnalata molto raramente (< 1/10.000 pazienti). I pazienti con una storia clinicamente significativa di bassa conta di globuli bianchi (WBC) o con una leucopenia/neutropenia farmacoindotta devono essere monitorati durante i primi mesi di terapia e deve essere presa in considerazione una interruzione di Xeplion al primo segno di diminuzione del WBC clinicamente significativo in assenza di altri fattori causali. I pazienti con una neutropenia clinicamente significativa devono essere monitorati attentamente per febbre o altri sintomi o segni di infezione e trattati tempestivamente qualora si presentassero tali sintomi o segni. I pazienti con severa neutropenia (conta assoluta dei neutrofili < 1 X 10<sup>9</sup>/L) devono interrompere Xeplion e il loro WBC deve essere seguito fino alla risoluzione.

#### Reazioni di ipersensibilità

Raramente, durante l'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi di reazione anafilattica in pazienti che hanno tollerato in precedenza risperidone orale o paliperidone orale (vedere paragrafi 4.1 e 4.8).

Se si verificano reazioni di ipersensibilità, interrompere l'uso di Xeplion; avviare le misure generali di supporto clinicamente appropriate e monitorare il paziente fino alla scomparsa dei segni e dei sintomi (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

#### Iperglicemia e diabete mellito

Durante il trattamento con paliperidone sono stati segnalati, iperglicemia, diabete mellito e esacerbazione di un diabete preesistente, incluso coma diabetico e chetoacidosi.. Si consiglia un appropriato monitoraggio clinico in conformità alle linee guida utilizzate per gli antipsicotici. Pazienti trattati con Xeplion devono essere monitorati per i sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e i pazienti con diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per valutare un peggioramento del controllo glicemico.

#### Aumento del peso

Durante l'uso di Xeplion è stato segnalato un significativo aumento del peso corporeo. Il peso deve essere valutato regolarmente.

#### Uso in pazienti con tumori prolattina-dipendenti

Studi in colture cellulari suggeriscono che la crescita cellulare nei tumori mammari umani può essere stimolata dalla prolattina. Sebbene negli studi clinici ed epidemiologici non sia stata finora dimostrata una chiara associazione con la somministrazione di antipsicotici, si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi medica rilevante. Paliperidone deve essere utilizzato con cautela in pazienti con un preesistente tumore che può essere prolattina-dipendente.

#### Ipotensione ortostatica

Paliperidone può indurre ipotensione ortostatica in alcuni pazienti a causa della sua azione alfa-bloccante.

In base ai dati aggregati raccolti da tre sperimentazioni controllate con placebo, di 6 settimane, a dose fissa con paliperidone compresse orali a rilascio prolungato (3, 6, 9 e 12 mg), l'ipotensione ortostatica è stata riportata dal 2,5% dei soggetti trattati con paliperidone orale rispetto allo 0,8% dei soggetti trattati con placebo. Xeplion deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari note (es., insufficienza cardiaca, infarto del miocardio o ischemia, difetti della conduzione), malattia cerebrovascolare, oppure condizioni che predispongono il paziente alla ipotensione (come la disidratazione e l'ipovolemia).

#### Convulsioni

Xeplion deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni o altre condizioni che potrebbero abbassare la soglia delle convulsioni.

#### Danno renale

Le concentrazioni plasmatiche di paliperidone sono aumentate nei pazienti con danno renale e, pertanto, si raccomanda un aggiustamento della dose in pazienti con danno renale lieve. Xeplion non è raccomandato nei pazienti con danno renale moderato o severo (clearance della creatinina < 50 mL/min) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Compromissione epatica

Non esistono dati disponibili nei pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh). Si raccomanda cautela nell'utilizzare paliperidone in tali pazienti.

### Pazienti anziani con demenza

Non sono stati condotti studi con Xeplion nei pazienti anziani affetti da demenza. Xeplion deve essere usato con cautela nei pazienti anziani con demenza con fattori di rischio per ictus. L'esperienza con risperidone citata di seguito è considerata valida anche per paliperidone.

#### *Mortalità globale*

In una meta-analisi di 17 sperimentazioni cliniche controllate, i pazienti anziani affetti da demenza trattati con altri antipsicotici atipici, inclusi risperidone, aripirazolo, olanzapina e quetiapina, mostravano un rischio di mortalità maggiore rispetto al placebo. Tra quelli trattati con risperidone, la mortalità è stata del 4% rispetto al 3,1% del placebo.

#### *Reazioni avverse cerebrovascolari*

In studi clinici randomizzati placebo controllati condotti su pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici, inclusi risperidone, aripirazolo ed olanzapina, è stato osservato un rischio circa tre volte maggiore di reazioni avverse cerebrovascolari. Il meccanismo alla base dell'aumento del rischio non è noto.

### Morbo di Parkinson e Demenza con corpi di Lewy

I medici devono ponderare rischi e benefici nel prescrivere Xeplion a pazienti affetti da Morbo di Parkinson o da Demenza con corpi di Lewy (DLB) poiché entrambi i gruppi di pazienti potrebbero essere soggetti ad un rischio maggiore di insorgenza della Sindrome Neurolettica Maligna, così come mostrare una maggiore sensibilità agli antipsicotici. Le manifestazioni di tale maggiore sensibilità possono includere confusione, ottundimento, instabilità posturale con frequenti cadute, oltre a sintomi extrapiramidali.

### Priapismo

È stato riportato che i medicinali antipsicotici (compreso risperidone) con effetti di blocco alfa-adrenergico inducono priapismo. Durante la sorveglianza post-marketing, è stato riportato priapismo anche con paliperidone orale, che è il metabolita attivo di risperidone. I pazienti devono essere informati che, qualora il priapismo non si risolva entro 4 ore, devono cercare assistenza medica con urgenza.

### Regolazione della temperatura corporea

Ai medicinali antipsicotici è stata attribuita la compromissione della capacità dell'organismo di abbassare la temperatura corporea centrale. Si consiglia di prestare particolare attenzione nel prescrivere Xeplion a pazienti che potrebbero essere esposti a condizioni che possono contribuire ad un aumento della temperatura corporea centrale, come ad es., esercizio fisico intenso, esposizione a calore estremo, trattamento concomitante di medicinali ad attività anticolinergica, o essere soggetti a disidratazione.

### Tromboembolismo venoso

Sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso (TEV) con i medicinali antipsicotici. Spesso i pazienti trattati con antipsicotici presentano fattori di rischio acquisiti per TEV, pertanto devono essere identificati tutti i possibili fattori di rischio per TEV prima e durante il trattamento con Xeplion e devono essere intraprese misure preventive.

### Effetto antiemetico

Negli studi preclinici con paliperidone è stato osservato un effetto antiemetico. Tale effetto, qualora si verificasse nell'uomo, potrebbe mascherare i segni ed i sintomi di sovradosaggio di alcuni medicinali o di condizioni quali ostruzione intestinale, sindrome di Reye e tumore cerebrale.

## Somministrazione

Prestare attenzione ad evitare di iniettare inavvertitamente Xeplion in un vaso sanguigno.

## Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera

La sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (IFIS) è stata osservata durante chirurgia della cataratta in pazienti trattati con medicinali ad effetto antagonista sui recettori alpha1a-adrenergici, come Xeplion (vedere paragrafo 4.8).

L'IFIS può aumentare il rischio di complicazioni oculari durante e dopo l'operazione. L'uso corrente o passato di medicinali ad effetto antagonista sui recettori alpha1a-adrenergici deve essere reso noto al chirurgo oftalmico prima dell'intervento chirurgico. Il potenziale beneficio della sospensione della terapia alfa1 bloccante prima dell'intervento di cataratta non è stato stabilito e deve essere valutato rispetto al rischio di interrompere la terapia antipsicotica.

## Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio ( 23 mg) per dose quindi è essenzialmente privo di sodio.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Si raccomanda cautela nel prescrivere Xeplion in associazione a medicinali di cui sia nota la capacità di prolungare l'intervallo QT, come ad es., gli antiaritmici di classe IA (ad es., chinidina, disopiramide) e gli antiaritmici di classe III (ad es., amiodarone, sotalolo), alcuni antistaminici, alcuni altri antipsicotici ed alcuni antimalarici (ad es., meflochina). L'elenco è indicativo e non esaustivo.

## Potenziale capacità di Xeplion di influire su altri medicinali

Non si ritiene che paliperidone possa causare interazioni farmacocinetiche clinicamente significative con medicinali che vengono metabolizzati da isoenzimi del citocromo P-450.

Considerati gli effetti primari di paliperidone sul sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.8), Xeplion deve essere utilizzato con cautela in combinazione con altri medicinali ad azione centrale, come ad es. gli ansiolitici, la maggior parte degli antipsicotici, gli ipnotici, gli oppiacei, ecc. o con l'alcool.

Paliperidone potrebbe antagonizzare l'effetto della levodopa e di altri agonisti della dopamina. Se questa associazione fosse ritenuta necessaria, soprattutto nella fase terminale del morbo di Parkinson, deve essere prescritta la dose minima efficace di ciascun trattamento.

A causa del suo potenziale di indurre ipotensione ortostatica (vedere paragrafo 4.4), si potrebbe osservare un effetto additivo quando Xeplion viene somministrato con altri agenti terapeutici che possiedono tale potenzialità, ad es., altri antipsicotici o triciclici.

Si raccomanda cautela nel caso in cui paliperidone venga somministrato in associazione con altri medicinali ritenuti in grado di abbassare la soglia convulsiva (ad es., fenotiazine o butirrofenoni, triciclici o SSRI, tramadolo, meflochina, ecc.).

La co-somministrazione di paliperidone compresse orali a rilascio prolungato allo stato stazionario (12 mg una volta al giorno) con compresse a rilascio prolungato di acido valproico + valproato sodico (da 500 a 2 000 mg una volta al giorno) non ha influenzato la farmacocinetica del valproato allo stato stazionario.

Non è stato condotto alcuno studio sull'interazione tra Xeplion e litio, tuttavia un'interazione farmacocinetica è improbabile.

### Potenziale capacità di altri medicinali di influire su Xeplion

Studi *in vitro* indicano che il CYP2D6 e il CYP3A4 potrebbero essere minimamente coinvolti nel metabolismo di paliperidone, tuttavia non ci sono indicazioni né *in vitro* né *in vivo* che tali isoenzimi svolgano un ruolo significativo nel metabolismo di paliperidone. La somministrazione concomitante di paliperidone orale con paroxetina, un potente inibitore del CYP2D6, non ha mostrato effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di paliperidone.

La co-somministrazione di paliperidone orale a rilascio prolungato una volta al giorno con carbamazepina 200 mg due volte al giorno ha causato una diminuzione del 37% circa della  $C_{max}$  e della AUC medie allo *stato stazionario* di paliperidone. Questa diminuzione è causata, in misura sostanziale, da un aumento del 35% nella clearance renale di paliperidone probabilmente come risultato dell'induzione della P-gp renale da parte della carbamazepina. Una diminuzione minore della quota di principio attivo escreta immodificata nelle urine suggerisce un minimo effetto sul metabolismo del CYP o sulla biodisponibilità di paliperidone durante co-somministrazione di carbamazepina. Con dosi più elevate di carbamazepina potrebbero verificarsi diminuzioni più consistenti delle concentrazioni plasmatiche di paliperidone. All'inizio di un trattamento con carbamazepina, la dose di Xeplion deve essere rivalutata ed aumentata se necessario. Viceversa, in caso di interruzione della terapia con carbamazepina, la dose di Xeplion deve essere rivalutata e diminuita se necessario.

La co-somministrazione di una singola dose di una compressa di paliperidone orale a rilascio prolungato da 12 mg con compresse a rilascio prolungato di acido valproico + valproato sodico (due compresse da 500 mg una volta al giorno) ha prodotto un aumento del 50% circa della  $C_{max}$  e della AUC di paliperidone, probabilmente come risultato di un aumentato assorbimento orale. Dal momento che non è stato osservato alcun effetto sulla clearance sistemica, non ci si aspetterebbe un'interazione clinicamente significativa tra compresse a rilascio prolungato di acido valproico + valproato sodico e Xeplion iniezione intramuscolare. Questa interazione non è stata studiata con Xeplion.

### Uso concomitante di Xeplion con risperidone o con paliperidone orale

Dal momento che paliperidone è il principale metabolita attivo di risperidone, deve essere usata cautela quando Xeplion è co-somministrato con risperidone o paliperidone orale per lunghi periodi di tempo. I dati di sicurezza che riguardano l'uso concomitante di Xeplion con altri antipsicotici sono limitati.

### Uso concomitante di Xeplion con psicostimolanti

L'uso combinato di psicostimolanti (ad es. metilfenidato) con paliperidone può portare a sintomi extrapiramidali quando si apportano modifiche ad uno o di entrambi i trattamenti (vedere paragrafo 4.4).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non esistono dati adeguati in merito all'uso di paliperidone durante la gravidanza. Paliperidone palmitato iniettato per via intramuscolare e paliperidone somministrato per via orale non si sono dimostrati teratogeni in studi condotti sugli animali, ma sono stati osservati altri tipi di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I neonati esposti a paliperidone durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse che includono sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che potrebbero variare in severità e durata in seguito al parto. Si sono verificate segnalazioni di irrequietezza, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente. Xeplion non deve essere assunto durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.



## Allattamento

Paliperidone viene escreto nel latte materno in misura tale che in caso di somministrazione di dosi terapeutiche a donne in allattamento sono probabili effetti sul neonato allattato al seno. Xeplion non deve essere usato durante il periodo di allattamento.

## Fertilità

Non sono stati osservati effetti rilevanti negli studi non-clinici.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Paliperidone può alterare in misura lieve o moderata la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, a causa di effetti potenziali a carico del sistema nervoso e di natura visiva, quali sedazione, sonnolenza, sincope e visione offuscata (vedere paragrafo 4.8). Pertanto ai pazienti deve essere consigliato di non guidare o usare macchinari fin quando non sia nota la sensibilità individuale a Xeplion.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate nelle sperimentazioni cliniche sono state insonnia, mal di testa, ansia, infezione delle vie respiratorie superiori, reazione al sito di iniezione, parkinsonismo, aumento di peso, acatisia, agitazione, sedazione/sonnolenza, nausea, costipazione, capogiro, dolore muscoloscheletrico, tachicardia, tremore, dolore addominale, vomito, diarrea, affaticamento e distonia. Di queste, l'acatisia e la sedazione/sonnolenza sembrano essere correlate alla dose.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse che seguono sono state tutte riportate con paliperidone per categoria di frequenza stimata dagli studi clinici di paliperidone palmitato. Si applicano i seguenti termini e frequenze: *molto comune* ( $\geq 1/10$ ); *comune* (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); *non comune* (da  $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ); *rara* (da  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ); *molto rara* ( $< 1/10\ 000$ ) e *non nota* (non può essere stimata dai dati degli studi clinici disponibili).

Classificazione sistemica organica	Reazioni avverse				
	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Non Nota <sup>a</sup>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		infezione delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie urinarie, influenza	Infezione polmonare, bronchite, infezione delle vie respiratorie, sinusite, cistite, infezione auricolare, tonsillite, onicomicosi, cellulite, ascesso sottocutaneo	Infezione oculare, dermatite da acaro	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			conta dei leucociti diminuita, anemia	neutropenia, trombocitopenia, conta eosinofila aumentata	agranulocitosi
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			ipersensibilità		reazione anafilattica

<b>Patologie endocrine</b>		Iperprolattinemia <sup>b</sup>		secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico, presenza di glucosio nelle urine	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		iperglicemia, peso aumentato, peso diminuito, appetito ridotto	diabete mellito <sup>d</sup> , iperinsulinemia, appetito aumentato, anoressia, trigliceridi ematici aumentati, colesterolo ematico aumentato	cheto acidosi diabetica <sup>e</sup> , ipoglicemia, polidipsia	intossicazione da acqua
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Insomnia <sup>c</sup>	agitazione, depressione, ansia	disturbi del sonno, mania, libido diminuita, nervosismo, incubi	catatonìa, stato confusionale, sonnambulismo, appiattimento affettivo, anorgasmia	Disturbo dell'alimentazione correlato al sonno
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Parkinsonismo <sup>e</sup> , acatisia <sup>e</sup> , sedazione/sonnolenza, distonia <sup>e</sup> , capogiro, discinesia <sup>e</sup> , tremore, cefalea	discinesia tardiva, sincope, iperattività psicomotoria, capogiri posturali, alterazioni dell'attenzione, disartria, disgeusia, ipoestesia, parestesia	sindrome neurolettica maligna, ischemia cerebrale, non reattivo agli stimoli, perdita di coscienza, riduzione del livello di coscienza, convulsioni <sup>e</sup> , disturbi dell'equilibrio, coordinazione anormale, titubazione della testa	coma diabetico
<b>Patologie dell'occhio</b>			visione offuscata, congiuntivite, occhio secco	glaucoma <sup>e</sup> , disturbi del movimento oculare, oculogiro, fotofobia, lacrimazione aumentata, iperemia oculare	sindrome dell'iride a bandiera (intraoperatoria)
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			vertigine, tinnito, dolore auricolare		

<b>Patologie cardiache</b>		tachicardia	blocco atrioventricolare, disturbi di conduzione, prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma, sindrome da tachicardia ortostatica posturale, bradicardia, elettrocardiogramma anormale, palpitazioni	fibrillazione atriale, aritmia sinusale	
<b>Patologie vascolari</b>		ipertensione	ipotensione, ipotensione ortostatica	embolia polmonare, trombosi venosa, vampate	ischemia
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		tosse, congestione nasale	dispnea, dolore faringolaringeo, epistassi	sindrome da apnea del sonno <sup>e</sup> , congestione polmonare, congestione del tratto respiratorio, rantoli, respiro sibilante	iperventilazione, infezione polmonare da aspirazione, disfonia
<b>Patologie gastrointestinali</b>		dolore addominale, vomito, nausea, stipsi, diarrea, dispepsia, mal di denti	fastidio addominale, gastroenterite, disfagia, bocca secca, flautolenza	pancreatite, ostruzione intestinale, lingua tumefatta, incontinenza fecale, cheilite	ileo
<b>Patologie epatobiliari</b>		transaminasi aumentate	gamma-glutamilttransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati		ittero
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			orticaria, prurito, rush, alopecia, eczema, pelle secca, eritema, acne	eruzione da farmaco, ipercheratosi, dermatite seborroica, forfora	sindrome di Stevens-Johnson / necrolisi epidermica tossica angioedema, alterazione del colore della pelle
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		dolore muscolo scheletrico, dolore alla schiena, artralgia	Creatinofosfochinasi ematica aumentata,, spasmi muscolari, rigidità articolare, debolezza muscolare	rabdomiolisi <sup>e</sup> , tumefazione articolare	postura anomala
<b>Patologie renali ed urinarie</b>			incontinenza urinaria, pollachiuria, disuria	ritenzione urinaria	

<b>Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali</b>					sindrome da astinenza da sostanza d'abuso neonatale (vedere paragrafo 4.6)
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>		amenorrea	disfunzione erettile, disturbi dell'ejaculazione, disturbi mestruali <sup>c</sup> , ginecomastia, galattorrea, disfunzione sessuale, dolore mammario	priapismo, fastidio mammario, ingorgo della mammella, aumento di volume mammario, secrezione vaginale	
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		piressia, astenia, stanchezza, reazione in sede di iniezione	edema della faccia, edema <sup>c</sup> , temperatura corporea aumentata, andatura anomala, dolore toracico, fastidio toracico, malessere, indurimento	ipotermia, brividi, sete, sindrome da sospensione del farmaco <sup>c</sup> , ascesso in sede di iniezione, cellulite in sede di iniezione, ciste in sede di iniezione <sup>c</sup> , ematoma in sede di iniezione	temperatura corporea diminuita, necrosi in sede di iniezione, ulcera in sede di iniezione
<b>Traumatismi, i e complicazioni da procedura</b>			caduta		

<sup>a</sup> La frequenza delle reazioni avverse è definita come "non nota" in quanto non sono state osservate in studi clinici su paliperidone palmitato. Queste originano sia da report spontanei post marketing e la loro frequenza può non essere definita, che da studi clinici su risperidone (varie formulazioni) o paliperidone per uso orale e/o report post marketing.

<sup>b</sup> Fare riferimento a 'iperprolattinemia' sotto.

<sup>c</sup> Fare riferimento a "sintomi extrapiramidali" sotto.

<sup>d</sup> In studi clinici controllati con placebo, il diabete mellito è stato segnalato nello 0,32% dei pazienti trattati con Xeplion rispetto ad una percentuale dello 0,39% del gruppo placebo. L'incidenza complessiva di tutti gli studi clinici è stata dello 0,65% in tutti i pazienti trattati con Xeplion.

<sup>e</sup> **Insonnia include:** insonnia iniziale, insonnia centrale; **convulsioni include:** convulsioni a tipo grande male; **edema include:** edema generalizzato, edema periferico, edema plastico; **disturbo mestruale include:** mestruazione ritardata, mestruazione irregolare, oligomenorrea

### Effetti indesiderati riportati con le formulazioni di risperidone

Paliperidone è il metabolita attivo del risperidone, pertanto, i profili delle reazioni avverse di questi composti (includendo entrambe le formulazioni orale ed iniettabile) sono pertinenti gli uni agli altri.

### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

#### *Reazione anafilattica*

Raramente, durante l'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi di reazione anafilattica dopo l'iniezione con Xeplion in pazienti che hanno tollerato in precedenza risperidone orale o paliperidone orale (vedere paragrafo 4.4).

#### *Reazioni al sito di iniezione*

La reazione avversa più comunemente riportata relativa al sito di iniezione è stata il dolore. La maggioranza di queste reazioni riportate è stata di entità da lieve a moderata. Le valutazioni del dolore

nel sito di iniezione da parte dei soggetti in base a una scala visuo-analogica tendevano ad attenuarsi nel tempo in frequenza e intensità in tutti gli studi di Fase 2 e Fase 3 con Xeplion. Le iniezioni nel deltoide erano percepite con un dolore leggermente maggiore rispetto alle corrispondenti iniezioni nel gluteo. Altre reazioni nel sito di iniezione sono state per la maggior parte di intensità lieve e comprendevano indurimento (comune), prurito (non comune) e noduli (rara).

#### *Sintomi extrapiramidali (EPS)*

EPS includevano una analisi aggregata dei seguenti termini: parkinsonismo (include ipersecrezione salivare, rigidità muscolo-scheletrica, parkinsonismo, perdita di saliva, rigidità a ruota dentata, bradicinesia, ipocinesia, facies a maschera, tensione muscolare, acinesia, rigidità nucale, rigidità muscolare, andatura parkinsoniana e riflesso glabellare anomalo, tremore parkinsoniano a riposo), acatisia (include acatisia, irrequietezza, ipercinesia, sindrome delle gambe senza riposo), discinesia (include discinesia, contrazioni muscolari, coreoatetosi, atetosi e mioclonia), distonia (include distonia, ipertonìa, torcicollo, contrazioni muscolari involontarie, contrattura muscolare, blefarospasmo, oculogiro, paralisi linguale, spasmo facciale, laringospasmo, miotonia, opistotono, spasmo orofaringeo, pleurotono, spasmo linguale e trisma) e tremore. Va notato che è incluso uno spettro più ampio di sintomi che non hanno necessariamente origine extra-piramidale

#### *Aumento di peso*

Nello studio di 13 settimane che prevedeva la somministrazione iniziale di 150 mg, la percentuale di soggetti con un anomalo aumento di peso  $\geq 7\%$  ha mostrato un andamento dose-correlato, con una percentuale di incidenza del 5% nel gruppo placebo rispetto alle percentuali del 6%, 8% e 13% rispettivamente nei gruppi Xeplion 25 mg, 100 mg e 150 mg.

Durante il periodo di transizione/mantenimento di 33 settimane in aperto della sperimentazione sulla prevenzione delle recidive a lungo termine, il 12% dei soggetti trattati con Xeplion ha riscontrato questo effetto (aumento di peso  $\geq 7\%$  dalla fase in doppio cieco all'endpoint); la variazione di peso media (DS) dal basale della fase in aperto è stata + 0,7 (4,79) kg.

#### *Iperprolattinemia*

Nelle sperimentazioni cliniche, incrementi mediani nella prolattina sierica sono stati osservati in soggetti di ambo i sessi che ricevevano Xeplion. Reazioni avverse che potevano suggerire un aumento nei livelli di prolattina (es., amenorrea, galattorrea, disturbi mestruali, ginecomastia) sono state riportate complessivamente in  $< 1\%$  dei soggetti.

#### Effetti di classe

Con la somministrazione di antipsicotici possono manifestarsi prolungamento dell'intervallo QT, aritmie ventricolari (fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare), morte improvvisa inspiegata, arresto cardiaco e torsione di punta.

Sono stati riportati con l'uso di medicinali antipsicotici casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda (frequenza non nota).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

In generale, i segni e i sintomi attesi sono quelli dovuti ad un'accentuazione degli effetti farmacologici noti di paliperidone, ad es. sonnolenza e sedazione, tachicardia e ipotensione, prolungamento

dell'intervallo QT e sintomi extrapiramidali. Sono stati riportati torsione di punta e fibrillazione ventricolare in un paziente in una condizione di sovradosaggio con paliperidone orale. In caso di sovradosaggio acuto, è necessario considerare la possibilità che più farmaci siano coinvolti.

### Trattamento

Devono essere considerate la natura di rilascio prolungato del medicinale e la lunga emivita di eliminazione di paliperidone nel valutare le esigenze di trattamento e il recupero. Non esiste un antidoto specifico a paliperidone. Devono essere istituite appropriate misure generali di supporto. Stabilire e mantenere la pervietà delle vie respiratorie e assicurare un'adeguata ossigenazione e ventilazione.

Il monitoraggio cardiovascolare deve essere iniziato immediatamente e deve includere un monitoraggio elettrocardiografico continuo per individuare possibili aritmie. L'ipotensione e il collasso circolatorio devono essere trattati con misure appropriate quali fluidi endovenosi e/o agenti simpaticomimetici. In caso di severi sintomi extrapiramidali, devono essere somministrati agenti anticolinergici. Proseguire un attento monitoraggio e la supervisione medica fino al ristabilimento del paziente.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Psicolettici, altri antipsicotici, codice ATC: N05AX13

Xeplion contiene una miscela racemica di (+)- e (-)-paliperidone.

### Meccanismo d'azione

Paliperidone è un agente selettivo bloccante degli effetti monoaminici, le cui proprietà farmacologiche sono differenti da quelle dei tradizionali neurolettici. Paliperidone si lega fortemente ai recettori 5-HT<sub>2</sub> serotoninergici e dopaminergici D<sub>2</sub>. Paliperidone blocca anche i recettori adrenergici alfa<sub>1</sub>- e, in misura inferiore, i recettori istaminergici H<sub>1</sub>-ed adrenergici alfa<sub>2</sub>-. L'attività farmacologica degli enantiomeri (+) e (-) di paliperidone è qualitativamente e quantitativamente simile.

Paliperidone non si lega ai recettori colinergici. Sebbene paliperidone sia un forte antagonista D<sub>2</sub>, che si ritiene in grado di alleviare i sintomi positivi della schizofrenia, causa minore catalessia e diminuisce la capacità motoria in misura inferiore rispetto ai neurolettici tradizionali. L'antagonismo dominante centrale della serotonina può ridurre la tendenza di paliperidone a causare effetti indesiderati extrapiramidali.

### Efficacia clinica

#### *Trattamento acuto della schizofrenia*

L'efficacia di Xeplion nel trattamento acuto della schizofrenia è stata stabilita in quattro studi a breve termine (uno di 9 settimane e tre di 13 settimane) in doppio cieco, randomizzati, controllati con placebo, a dose fissa in pazienti adulti ospedalizzati ricattizzati che soddisfacevano i criteri DSM-IV per la schizofrenia. Le dosi fisse di Xeplion in tali studi sono state somministrate nei giorni 1, 8 e 36 nello studio di 9 settimane e anche nel giorno 64 negli studi di 13 settimane. Non è stata necessaria alcuna ulteriore supplementazione di antipsicotici orali durante il trattamento acuto della schizofrenia con Xeplion. L'endpoint d'efficacia primaria è stato definito come una riduzione dei punteggi totali della Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) come illustrato nella tabella qui di seguito. La scala PANSS è uno strumento validato multi-item composto da cinque dimensioni per valutare sintomi positivi, sintomi negativi, disorganizzazione concettuale, ostilità/agitazione non controllata e ansia/depressione. Il funzionamento è stato valutato mediante la scala Personal and Social Performance (PSP). La PSP è una scala clinicamente validata che misura il funzionamento personale e

sociale in quattro domini: attività socialmente utili (lavoro e studio), relazioni personali e sociali, cura di sé e comportamenti disturbanti e aggressivi.

In uno studio di 13 settimane (n=636) confrontando tre dosi fisse di Xeplion (iniezione iniziale nel deltoide di 150 mg seguita da 3 dosi nel gluteo o nel deltoide di 25 mg/4 settimane, 100 mg/4 settimane o 150 mg/4 settimane) con placebo, tutte le tre dosi di Xeplion sono state superiori al placebo nel migliorare il punteggio totale PANSS. In questo studio, entrambi i gruppi di trattamento 100 mg/4 settimane e 150 mg/4 settimane, ma non 25 mg/4 settimane, hanno dimostrato superiorità statistica rispetto al placebo per il punteggio PSP. Tali risultati supportano l'efficacia per l'intera durata del trattamento e il miglioramento alla PANSS e sono stati osservati precocemente al giorno 4 con separazione significativa dal placebo nei gruppi Xeplion 25 mg e 150 mg dal giorno 8.

I risultati degli altri studi hanno fornito risultati statisticamente significativi a favore di Xeplion, ad eccezione della dose di 50 mg in un unico studio (vedere tabella qui di seguito).

Punteggio totale alla scala Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) per la schizofrenia - Variazione dal basale all'endpoint- LOCF per gli studi R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 e R092670-PSY-3007: Set di analisi di efficacia primaria					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Media al basale (DS)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Variazione media (DS)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Valore P (vs. Placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
<b>R092670-PSY-3003</b>	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Media al basale (DS)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Variazione media (DS)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Valore P (vs. Placebo)	--		0,193	0,019	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Media al basale (DS)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	--
Variazione media (DS)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
Valore P (vs. Placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
<b>R092670-SCH-201</b>	n=66		n=63	n=68	
Media al basale (DS)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Variazione media (DS)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
Valore P (vs. Placebo)	--		0,001	< 0,0001	

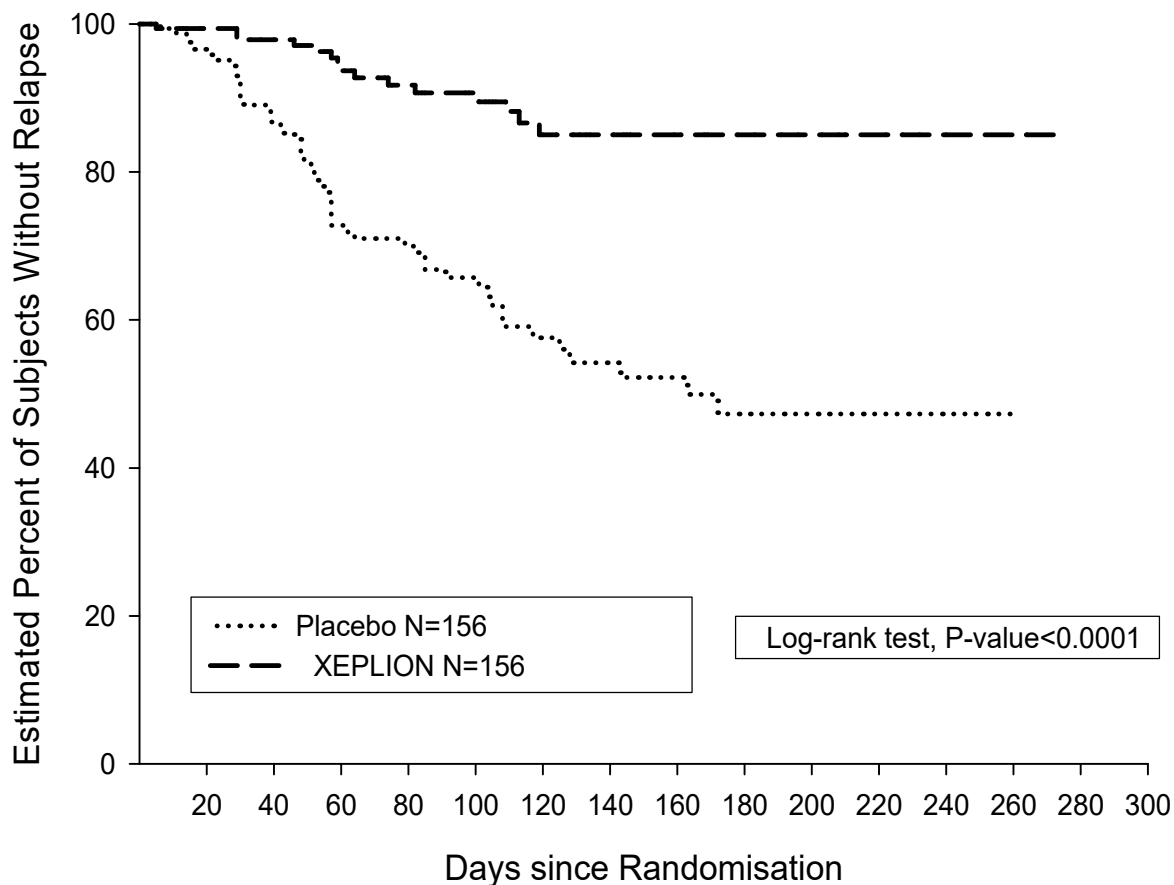
\* Per lo studio R092670-PSY-3007 è stata somministrata al giorno 1 una dose di inizio di 150 mg a tutti i soggetti presenti nei gruppi di trattamento Xeplion seguita dalla dose assegnata successivamente.

Nota: la variazione negativa dei punteggi indica un miglioramento.

#### *Mantenimento del controllo dei sintomi e ritardo nella recidiva della schizofrenia*

L'efficacia di Xeplion nel mantenimento del controllo dei sintomi e nel ritardare la recidiva della schizofrenia è stata stabilita in uno studio a più lungo termine in doppio cieco, placebo controllato, a dose flessibile che ha coinvolto 849 soggetti adulti non-anziani che soddisfacevano i criteri DSM-IV per la schizofrenia. Questo studio prevedeva una fase in aperto di trattamento acuto e stabilizzazione di 33 settimane, una fase di randomizzazione in doppio cieco controllata con placebo per osservare l'eventuale recidiva e un periodo di estensione in aperto di 52 settimane. In questo studio, le dosi di Xeplion comprendevano 25, 50, 75 e 100 mg somministrate mensilmente; la dose di 75 mg veniva consentita solo nel periodo di estensione in aperto di 52 settimane. I soggetti inizialmente ricevevano dosi flessibili (25-100 mg) di Xeplion durante un periodo di transizione di 9 settimane, seguito da un periodo di mantenimento di 24 settimane, dove i soggetti dovevano avere un punteggio PANSS ≤ 75. Aggiustamenti della dose erano consentiti esclusivamente nelle prime 12 settimane del periodo di mantenimento. Un totale di 410 pazienti stabilizzati sono stati randomizzati a Xeplion (durata mediana 171 giorni [range da 1 giorno a 407 giorni]) o a placebo (durata mediana 105 giorni [range da 8 giorni

a 441 giorni]) fino a che non presentavano una recidiva dei sintomi di schizofrenia nella fase in doppio cieco di durata variabile. La sperimentazione era stata precocemente interrotta per motivi di efficacia in quanto era stato osservato un tempo significativamente più lungo di comparsa di recidiva ( $p < 0,0001$ , Figura 1) nei pazienti trattati con Xeplion rispetto al placebo (hazard ratio = 4,32; 95% CI: 2,4-7,7).



**Figura 1:** Curva di Kaplan-Meier del tempo alla recidiva – Analisi ad interim (Set di analisi ad interim Intent-to-Treat)

### Popolazione pediatrica

L’Agenzia Europea per i Medicinali ha previsto l’esonero dall’obbligo di presentare i risultati degli studi con Xeplion in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica in schizofrenia. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento e distribuzione

Paliperidone palmitato è il profarmaco estere palmitato di paliperidone. A causa della sua solubilità in acqua estremamente bassa, paliperidone palmitato si scioglie lentamente dopo iniezione intramuscolare prima di essere idrolizzato a paliperidone e assorbito nella circolazione sistemica. A seguito di una singola dose intramuscolare, le concentrazioni plasmatiche di paliperidone gradualmente si innalzano per raggiungere concentrazioni plasmatiche massime a un  $T_{max}$  mediano di 13 giorni. Il rilascio della sostanza attiva ha inizio già al giorno 1 e persiste per almeno 4 mesi.

A seguito dell’iniezione intramuscolare di dosi singole (25-150 mg) nel muscolo deltoide, in media, è stata osservata una  $C_{max}$  più elevata del 28% rispetto all’iniezione nel gluteo. Le due iniezioni



intramuscolari iniziali nel deltoide di 150 mg al giorno 1 e 100 mg al giorno 8 aiutano a ottenere rapidamente concentrazioni terapeutiche. Il profilo di rilascio e il regime di dosaggio di Xeplion portano a concentrazioni terapeutiche sostenute. L'esposizione totale di paliperidone a seguito della somministrazione di Xeplion è stata proporzionale alla dose in un intervallo di dosi 25-150 mg, e inferiore a quella proporzionale alla dose per la  $C_{max}$  per dosi che superavano i 50 mg. Il rapporto picco:valle medio allo stato stazionario per una dose di Xeplion di 100 mg era 1,8 a seguito di una somministrazione nel gluteo e 2,2 a seguito di una somministrazione nel deltoide. L'emivita mediana apparente di paliperidone a seguito della somministrazione di Xeplion nell'intervallo di dosi 25-150 mg variava da 25 a 49 giorni.

La biodisponibilità assoluta di paliperidone palmitato a seguito della somministrazione di Xeplion è 100%.

A seguito della somministrazione di paliperidone palmitato, gli enantiomeri (+) e (-) di paliperidone interconvertono, raggiungendo un rapporto AUC (+)/(-) di circa 1,6-1,8.

Il legame alle proteine plasmatiche di paliperidone racemico è 74%.

#### Biotrasformazione ed eliminazione

Dopo una settimana dalla somministrazione di una dose singola orale di 1 mg a rilascio immediato di  $^{14}C$ -paliperidone, il 59% della dose era escreto immodificato nell'urina, dimostrando che paliperidone non è metabolizzato in modo esteso dal fegato. Circa l'80% della radioattività somministrata veniva recuperata nell'urina e l'11% nelle feci. *In vivo* sono stati identificati quattro percorsi metabolici, nessuno dei quali era responsabile di più del 6,5% della dose: dealchilazione, idrossilazione, deidrogenazione e scissione benzisossazolica. Sebbene gli studi *in vitro* abbiano suggerito un ruolo per il CYP2D6 e CYP3A4 nel metabolismo di paliperidone, non esiste prova *in vivo* che tali isoenzimi giochino un ruolo significativo nel metabolismo di paliperidone. Le analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che non esiste alcuna differenza distinguibile nella clearance apparente di paliperidone dopo somministrazione di paliperidone orale tra metabolizzatori estensivi e scarsi metabolizzatori di substrati CYP2D6. Gli studi *in vitro* sui microsomi di fegato umano hanno dimostrato che paliperidone non inibisce in maniera sostanziale il metabolismo dei medicinali metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450, inclusi CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 e CYP3A5.

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che paliperidone è un substrato P-gp e un debole inibitore della P-gp a concentrazioni elevate. Non sono disponibili dati *in vivo* e la rilevanza clinica è sconosciuta.

#### Iniezione di paliperidone palmitato a rilascio prolungato rispetto a paliperidone orale a rilascio prolungato

Xeplion è stato sviluppato per rilasciare paliperidone per un periodo di un mese mentre paliperidone orale a rilascio prolungato viene somministrato su base quotidiana. Il regime della fase iniziale per Xeplion (150 mg/100 mg nel muscolo deltoide al giorno 1/giorno 8) è stato sviluppato per ottenere rapidamente concentrazioni di paliperidone allo *stato stazionario* all'inizio della terapia senza l'uso di alcuna supplementazione orale.

In generale, i livelli plasmatici complessivi della fase iniziale con Xeplion rientravano nel range di esposizione osservato con 6-12 mg di paliperidone orale a rilascio prolungato. L'uso del regime della fase iniziale di Xeplion ha permesso ai pazienti di restare in questa finestra di esposizione di 6-12 mg di paliperidone orale a rilascio prolungato anche nei giorni di concentrazioni basse precedenti la somministrazione (giorno 8 e giorno 36). A causa della differenza nei profili farmacocinetici mediani tra i due medicinali, si deve prestare la dovuta attenzione quando si fa un confronto diretto delle loro proprietà farmacocinetiche.

### Compromissione epatica

Paliperidone non viene metabolizzato estensivamente nel fegato. Anche se Xeplion non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica, non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. In uno studio con paliperidone orale in soggetti con compromissione epatica moderata (classe B secondo la classificazione Child-Plugh), le concentrazioni plasmatiche di paliperidone libero erano simili a quelle dei soggetti sani. Non sono stati condotti studi con paliperidone in pazienti con severa compromissione epatica.

### Danno renale

La disposizione di una singola dose orale di paliperidone 3 mg compresse a rilascio prolungato è stata studiata in soggetti con vari gradi di funzionalità renale. L'eliminazione di paliperidone diminuiva al diminuire della clearance della creatinina stimata. La clearance totale di paliperidone era ridotta del 32% in media nei soggetti con funzionalità renale lievemente compromessa (CrCl = da 50 a < 80 mL/min), del 64% in quelli con danno moderato (CrCl = da 30 a < 50 mL/min), e del 71% nei casi di danno severo (CrCl = da 10 a < 30 mL/min), corrispondente a un incremento medio nell'esposizione ( $AUC_{inf}$ ) di 1,5, 2,6 e 4,8 volte, rispettivamente, rispetto ai soggetti sani. In base a un numero limitato di osservazione con Xeplion in soggetti con danno renale lieve e simulazioni farmacocinetiche, viene raccomandata una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2).

### Anziani

Analisi farmacocinetiche sulla popolazione non hanno dato prova di differenze farmacocinetiche correlabili all'età.

### Indice di massa corporea (IMC)/peso corporeo

Gli studi farmacocinetiche con paliperidone palmitato hanno dimostrato concentrazioni plasmatiche a volte inferiori (10-20%) di paliperidone in pazienti sovrappeso o obesi rispetto ai pazienti di peso normale (vedere paragrafo 4.2).

### Razza

Le analisi farmacocinetiche di popolazione dei dati provenienti da studi con paliperidone orale non hanno rivelato differenze legate alla razza nella farmacocinetica di paliperidone a seguito della somministrazione di Xeplion.

### Sesso

Non sono state osservate differenze clinicamente significative fra pazienti di sesso maschile e femminile.

### Fumo

In base agli studi *in vitro* condotti utilizzando enzimi di fegato umano, paliperidone non costituisce un substrato per il CYP1A2; il fumo, pertanto, non dovrebbe avere alcun effetto sulla farmacocinetica di paliperidone. L'effetto del fumo sulla farmacocinetica di paliperidone non è stato studiato con Xeplion. Un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati con paliperidone compresse orali a rilascio prolungato hanno dimostrato un'esposizione a paliperidone leggermente inferiore nei fumatori rispetto ai non-fumatori. Tuttavia, è improbabile che la differenza possa essere clinicamente rilevante.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di tossicità a dosi ripetute di paliperidone palmitato iniettato per via intramuscolare (la formulazione a somministrazione mensile) e di paliperidone somministrato per via orale nel ratto e nel cane hanno mostrato principalmente effetti farmacologici, quali sedazione ed effetti mediati dalla

prolattina su ghiandole mammarie e genitali. Negli animali trattati con paliperidone palmitato è stata notata una reazione infiammatoria a livello del sito di iniezione intramuscolare. Occasionalmente si è verificata la formazione di un ascesso.

Negli studi sulla riproduzione dei ratti con risperidone orale, che è largamente convertito a paliperidone nei ratti e negli uomini, sono stati notati eventi avversi sul peso alla nascita e sulla sopravvivenza della prole. Non è stata osservata alcuna embriotossicità o malformazioni a seguito della somministrazione intramuscolare di paliperidone palmitato a ratte gravide fino alla dose più elevata (160 mg/kg/die) corrispondente a 4,1 volte il livello di esposizione nell'uomo alla massima dose raccomandata di 150 mg. Altri antagonisti della dopamina, se somministrati ad animali gravidi, hanno causato effetti negativi sull'apprendimento e sullo sviluppo motorio nella prole. Paliperidone palmitato e paliperidone non sono stati genotossici. Negli studi sulla carcinogenicità orale di risperidone condotti su ratti e topi, sono stati rilevati aumenti di adenomi della ghiandola pituitaria (nei topi), di adenomi del pancreas endocrino (nei ratti) e di adenomi delle ghiandole mammarie (in entrambe le specie). Il potenziale carcinogenico di paliperidone palmitato iniettato per via intramuscolare è stato valutato nei ratti. Si è verificato un aumento statisticamente significativo degli adenocarcinomi nella ghiandola mammaria nelle femmine di ratto a 10, 30 e 60 mg/kg/mese. Nei maschi è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo degli adenomi e carcinomi della ghiandola mammaria a 30 e 60 mg/kg/mese che rappresentano 1,2 e 2,2 volte il livello di esposizione alla dose massima raccomandata nell'uomo di 150 mg. Questi tumori possono essere correlati a prolungato antagonismo dei recettori D2 della dopamina e a iperprolattinemia. La rilevanza di questi riscontri tumorali nei roditori in termini di rischio per l'uomo è sconosciuta.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Polisorbato 20  
Polietilen glicole 4 000  
Acido citrico monoidrato  
Disodio idrogeno fosfato anidro  
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato  
Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### 100 mg

Sospensione da 1 mL in siringa pre-riempita (copolimero con olefina ciclica) con fermo per stantuffo, alette impugnatura siringa e tappo di chiusura (gomma bromobutilica) con un ago di sicurezza da 22 G, 1 ½ pollici (0,72 mm x 38,1 mm) e un ago di sicurezza 23 G, 1 pollice (0,64 mm x 25,4 mm).

#### 150 mg

Sospensione da 1,5 mL in siringa pre-riempita (copolimero con olefina ciclica) con fermo per stantuffo, alette impugnatura siringa e tappo di chiusura (gomma bromobutilica) con un ago di sicurezza da 22 G, 1 ½ pollici (0,72 mm x 38,1 mm) e un ago di sicurezza 23 G, 1 pollice (0,64 mm x 25,4 mm ).

Confezioni:

la confezione contiene 1 siringa pre-riempita e 2 aghi

Confezione di inizio trattamento:

Ogni confezione contiene 1 confezione di Xeplion 150 mg e 1 confezione di Xeplion 100 mg.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/672/006

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 04 Marzo 2011

Data del rinnovo più recente: 16 Dicembre 2015

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea per i Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**



## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA DI CARTONE**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xeplion 25 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato  
Paliperidone

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni siringa pre-riempita contiene paliperidone palmitato equivalente a 25 mg di paliperidone.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: Polisorbato 20, Polietilene glicole 4 000, Acido citrico monoidrato, di-sodio idrogeno fosfato anidro, Sodio diidrogeno fosfato monoidrato, Idrossido di sodio, Acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

1 siringa pre-riempita da 0,25 mL

2 aghi

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso intramuscolare

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/672/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

xeplion 25 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**SIRINGA PRE-RIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Xeplion 25 mg iniettabile  
Paliperidone  
i.m.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

25 mg

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA DI CARTONE**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xeplion 50 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato  
Paliperidone

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni siringa pre-riempita contiene paliperidone palmitato equivalente a 50 mg di paliperidone.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: Polisorbato 20, Polietilene glicole 4 000, Acido citrico monoidrato, di-sodio idrogeno fosfato anidro, Sodio diidrogeno fosfato monoidrato, Idrossido di sodio, Acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

1 siringa pre-riempita da 0,5 mL

2 aghi

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso intramuscolare

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/672/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

xeplion 50 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**SIRINGA PRE-RIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Xeplion 50 mg iniettabile  
Paliperidone  
i.m.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

50 mg

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA DI CARTONE**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xeplion 75 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato  
Paliperidone

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni siringa pre-riempita contiene paliperidone palmitato equivalente a 75 mg di paliperidone.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: Polisorbato 20, Polietilene glicole 4 000, Acido citrico monoidrato, di-sodio idrogeno fosfato anidro, Sodio diidrogeno fosfato monoidrato, Idrossido di sodio, Acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

1 siringa pre-riempita da 0,75 mL

2 aghi

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso intramuscolare

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/672/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

xeplion 75 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**SIRINGA PRE-RIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Xeplion 75 mg iniettabili  
Paliperidone  
i.m.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

75 mg

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA DI CARTONE**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xeplion 100 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato  
Paliperidone

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni siringa pre-riempita contiene paliperidone palmitato equivalente a 100 mg di paliperidone.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: Polisorbato 20, Polietilene glicole 4 000, Acido citrico monoidrato, di-sodio idrogeno fosfato anidro, Sodio diidrogeno fosfato monoidrato, Idrossido di sodio, Acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

1 siringa pre-riempita da 1 mL

2 aghi

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso intramuscolare

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/672/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

xepion 100 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**SIRINGA PRE-RIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Xeplion 100 mg iniettabili  
Paliperidone  
i.m.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

100 mg

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA DI CARTONE**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xeplion 150 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato  
Paliperidone

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni siringa pre-riempita contiene paliperidone palmitato equivalente a 150 mg di paliperidone.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: Polisorbato 20, Polietilene glicole 4 000, Acido citrico monoidrato, di-sodio idrogeno fosfato anidro, Sodio diidrogeno fosfato monoidrato, Idrossido di sodio, Acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

1 siringa pre-riempita da 1,5 mL

2 aghi

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso intramuscolare

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/672/005

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

xepion 150 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**SIRINGA PRE-RIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Xeplion 150 mg iniettabili  
Paliperidone  
i.m.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

150 mg

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO  
CONFEZIONE DI INIZIO TRATTAMENTO  
ETICHETTA ESTERNA (CON BLUE BOX)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xeplion 150 mg  
Xeplion 100 mg  
sospensione iniettabile a rilascio prolungato  
Paliperidone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Xeplion 150 mg: Ogni siringa pre-riempita contiene paliperidone palmitato equivalente a 150 mg di paliperidone.  
Xeplion 100 mg: Ogni siringa pre-riempita contiene paliperidone palmitato equivalente a 100 mg di paliperidone.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: Polisorbato 20, Polietilene glicole 4 000, Acido citrico monoidrato, di-sodio idrogeno fosfato anidro, Sodio diidrogeno fosfato monoidrato, Idrossido di sodio, Acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato  
Confezione di inizio trattamento  
Ogni confezione contiene 2 siringhe pre-riempite:  
1 siringa pre-riempita di paliperidone 150 mg in 1,5 mL e 2 aghi  
1 siringa pre-riempita di paliperidone 100 mg in 1 mL e 2 aghi

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso intramuscolare

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**



**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/672/006

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

xepion 150 mg  
xepion 100 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC

SN  
NN

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA DI CARTONE (SIRINGA PRE-RIEMPITA DA 150 mg, COMPONENTE DELLA CONFEZIONE DI INIZIO TRATTAMENTO – SENZA BLUE BOX)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xeplion 150 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato  
Paliperidone

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni siringa pre-riempita contiene paliperidone palmitato equivalente a 150 mg di paliperidone.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: Polisorbato 20, Polietilene glicole 4 000, Acido citrico monoidrato, di-sodio idrogeno fosfato anidro, Sodio diidrogeno fosfato monoidrato, Idrossido di sodio, Acqua per preparazioni iniettabili.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Giorno 1

1 siringa pre-riempita da 1,5 mL

2 aghi

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso intramuscolare

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/672/006

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

xeplion 150 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA DI CARTONE (SIRINGA PRE-RIEMPITA DA 100 mg, COMPONENTE DELLA CONFEZIONE DI INIZIO TRATTAMENTO – SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xeplion 100 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato  
Paliperidone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni siringa pre-riempita contiene paliperidone palmitato equivalente a 100 mg di paliperidone.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: Polisorbato 20, Polietilene glicole 4 000, Acido citrico monoidrato, di-sodio idrogeno fosfato anidro, Sodio diidrogeno fosfato monoidrato, Idrossido di sodio, Acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Giorno 8

1 siringa pre-riempita da 1 mL

2 aghi

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso intramuscolare

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/672/006

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

xeplion 100 mg

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

**Xeplion 25 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato**  
**Xeplion 50 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato**  
**Xeplion 75 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato**  
**Xeplion 100 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato**  
**Xeplion 150 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato**

Paliperidone

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Xeplion e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Xeplion
3. Come usare Xeplion
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xeplion
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### **1. Che cos'è Xeplion e a cosa serve**

Xeplion contiene il principio attivo paliperidone, che appartiene alla classe di medicinali antipsicotici ed è utilizzato come trattamento di mantenimento per i sintomi della schizofrenia nei pazienti adulti stabilizzati con paliperidone o risperidone.

Se ha dimostrato di rispondere a paliperidone o risperidone nel passato ed ha sintomi da lievi a moderati, il medico può iniziare il trattamento con Xeplion senza precedente stabilizzazione con paliperidone o risperidone.

La schizofrenia è una malattia caratterizzata da sintomi "positivi" e "negativi". Per positivi si intende un eccesso di sintomi che normalmente non sono presenti. Ad esempio, una persona con schizofrenia può sentire voci o vedere cose che in realtà non esistono (dette allucinazioni), credere a cose che non sono vere (dette deliri) oppure essere sospettosa in modo inusuale nei confronti di altri. Per sintomi negativi si intende una mancanza di comportamenti o sensazioni che normalmente sono presenti. Ad esempio, una persona con schizofrenia potrebbe avere la tendenza all'isolamento e potrebbe non reagire emotivamente oppure potrebbe avere difficoltà a parlare in maniera chiara e logica. Le persone con questa malattia potrebbero inoltre sentirsi depresse, ansiose, in colpa o tese.

Xeplion può aiutare ad alleviare i sintomi della sua malattia e ad evitare che si ripresentino.

### **2. Cosa deve sapere prima di usare Xeplion**

#### **Non usi Xeplion**

- se è allergico a paliperidone o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico a un altro medicinale antipsicotico, compreso risperidone.



## Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Xeplion.

Questo medicinale non è stato studiato nei pazienti anziani con demenza. Tuttavia, i pazienti anziani con demenza, trattati con altri medicinali di tipo simile, possono avere un aumentato rischio di ictus cerebrale o di morte (vedere paragrafo 4, possibili effetti indesiderati).

Tutti i medicinali presentano effetti indesiderati e alcuni degli effetti indesiderati di questo medicinale possono peggiorare i sintomi di altre condizioni mediche. Per tale motivo, è importante che lei discuta con il medico qualunque delle seguenti condizioni, che può potenzialmente peggiorare durante il trattamento con questo medicinale:

- se è affetto dal morbo di Parkinson
- se le è mai stata diagnosticata una malattia i cui sintomi includono temperatura elevata e rigidità muscolare (nota anche come Sindrome Neurolettica Maligna)
- se ha mai avuto movimenti anomali della lingua o del viso (Discinesia Tardiva)
- se è a conoscenza di avere avuto in passato bassi livelli di globuli bianchi nel sangue (che possano essere o non essere stati causati da altri medicinali)
- se è diabetico o predisposto al diabete
- se le è stato diagnosticato un cancro alla mammella o un tumore della ghiandola pituitaria nel cervello
- se ha una patologia cardiaca o assume una cura per una patologia cardiaca che tende ad abbassare la sua pressione sanguigna
- se ha la pressione bassa quando si alza in piedi o passa dalla posizione sdraiata a quella seduta improvvisamente
- se soffre di epilessia
- se ha problemi renali
- se ha problemi al fegato
- se ha un'erezione prolungata e/o dolorosa
- se ha difficoltà nel controllare la temperatura corporea interna o condizioni di calore eccessivo
- se ha un valore elevato in modo anomalo del livello dell'ormone prolattina nel sangue o se ha un possibile tumore prolattina-dipendente
- se lei o qualcun altro in famiglia ha una storia di formazione di coaguli di sangue (trombi), poichè gli antipsicotici sono stati associati con la formazione di coaguli di sangue.

Se ha una qualunque di queste condizioni, si rivolga al medico in modo che possa valutare se è necessario aggiustare la dose o seguirla attentamente per un certo periodo.

Poiché nei pazienti che assumevano questo medicinale è stato osservato molto raramente un numero pericolosamente basso di un certo tipo di globuli bianchi necessari per ostacolare le infezioni nel sangue, il medico potrebbe controllare la conta dei globuli bianchi.

Anche se in precedenza ha tollerato paliperidone orale o risperidone orale, raramente si verificano reazioni allergiche dopo aver ricevuto iniezioni di Xeplion. Si rivolga immediatamente al medico se le si manifestano un rash, gonfiore della gola, prurito o problemi respiratori poiché questi possono essere i segni di una grave reazione allergica.

Questo medicinale può provocare un aumento del peso corporeo. Un significativo aumento del peso può influenzare negativamente la salute. Il medico deve pesarla regolarmente.

Poiché in pazienti che assumono questo medicinale sono stati osservati diabete mellito o un peggioramento del diabete mellito preesistente, il medico deve verificare la presenza di elevati livelli di zucchero nel sangue. Nei pazienti affetti da diabete mellito preesistente il livello glucosio nel sangue deve essere monitorato regolarmente.

Dal momento che questo medicinale potrebbe ridurre lo stimolo del vomito, esiste la possibilità che possa mascherare la normale risposta del corpo all'ingestione di sostanze tossiche o altre condizioni mediche.

Durante un'operazione all'occhio per opacità del cristallino (cataratta), la pupilla (il cerchio nero al centro del suo occhio) può non aumentare di dimensione come necessario. Inoltre, l'iride (la parte colorata dell'occhio) può diventare flaccida durante l'intervento chirurgico e ciò può causare un danno all'occhio. Se sta pianificando di sottoporsi ad un intervento all'occhio, si assicuri di informare l'oculista che sta assumendo questo medicinale.

### **Bambini e adolescenti**

Questo medicinale non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

### **Altri medicinali e Xeplion**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

L'assunzione di questo medicinale con carbamazepina (antiepilettico e stabilizzatore dell'umore) può richiedere l'aggiustamento della dose di questo medicinale.

Poiché questo medicinale agisce prevalentemente sul cervello, interferenze con altri medicinali che agiscono sul cervello, come altri farmaci psichiatrici, oppiacei, antistaminici e farmaci per i disturbi del sonno, possono provocare un'esagerazione di effetti indesiderati quali sonnolenza o altri effetti sul cervello.

Poiché questo medicinale può ridurre la pressione arteriosa del sangue, faccia attenzione quando questo medicinale è usato con altri medicinali che riducono la pressione del sangue.

Questo medicinale può ridurre l'effetto dei medicinali utilizzati per curare il morbo di Parkinson e la sindrome delle gambe senza riposo (es., levodopa).

Questo medicinale può provocare un'anomalia dell'elettrocardiogramma (ECG), caratterizzata da un periodo più lungo per la progressione di un impulso elettrico attraverso una determinata parte del cuore (nota come "prolungamento dell'intervallo QT"). Altri medicinali che presentano questo effetto comprendono alcuni medicinali utilizzati per trattare il ritmo cardiaco o per trattare le infezioni e altri antipsicotici.

Se ha predisposizione a sviluppare convulsioni, questo medicinale può aumentare la possibilità di manifestarle. Altri medicinali che presentano questo effetto comprendono alcuni medicinali utilizzati per trattare la depressione o le infezioni e altri antipsicotici.

Xeplion deve essere usato con cautela con medicinali che aumentano l'attività del sistema nervoso centrale (psicostimolanti come il metilfenidato).

### **Xeplion e alcool**

L'alcool deve essere evitato.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Non deve usare questo medicinale durante la gravidanza a meno che non ne abbia già discusso con il medico. I seguenti sintomi si possono verificare nei neonati, di madri che hanno usato paliperidone nell'ultimo trimestre (ultimi tre mesi di gravidanza): tremore, rigidità e/o debolezza muscolare, sonnolenza, agitazione, problemi respiratori, e difficoltà di alimentazione. Se il bambino presenta uno di questi sintomi può essere necessario contattare il medico.

Questo medicinale può passare dalla madre al figlio attraverso il latte materno e può nuocere al bambino. Pertanto, non allatti con latte materno se usa questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Durante il trattamento con questo medicinale possono manifestarsi capogiri, stanchezza estrema e problemi di vista (vedere paragrafo 4). Bisogna tener conto di questo nei casi in cui è necessaria una completa vigilanza, ad es., durante la guida di un'auto o l'utilizzo di macchinari.

### **Xeplion contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose; in pratica è essenzialmente "privo di sodio".

## **3. Come usare Xeplion**

Questo medicinale viene somministrato dal medico o da un altro operatore sanitario. Sarà il medico a stabilire quando avrà bisogno della successiva iniezione. È importante non saltare la propria dose programmata. Se crede che non le sarà possibile presenziare all'appuntamento con il medico, lo contatti subito per poter organizzare un nuovo appuntamento il prima possibile. Le verrà somministrata una prima iniezione (150 mg) e una seconda iniezione (100 mg) di questo medicinale nella parte superiore del braccio a distanza all'incirca di una settimana. Successivamente, riceverà una iniezione (che può variare da 25 mg a 150 mg) o nella parte superiore del braccio o nel gluteo una volta al mese.

Se il medico la farà passare da risperidone a rilascio prolungato a questo medicinale, riceverà la prima iniezione di questo medicinale (che può variare da 25 mg a 150 mg) o nella parte superiore del braccio o nel gluteo alla data già programmata per la sua prossima iniezione. Successivamente, riceverà una iniezione (che può variare da 25 mg a 150 mg) o nella parte superiore del braccio o nel gluteo una volta al mese.

A seconda dei sintomi, il medico potrebbe aumentare o ridurre di un livello di dose la quantità di medicinale che lei riceve al momento della iniezione mensile programmata.

### **Pazienti con problemi renali**

Il medico può modificare la dose del medicinale in base alla funzionalità renale. Se ha problemi renali lievi il medico potrà prescrivere una dose più bassa. Se ha problemi renali da moderati a gravi questo medicinale non deve essere usato.

### **Anziani**

Il medico può ridurre la dose di questomedicinale, se la funzionalità renale è ridotta.

### **Se prende più Xeplion di quanto deve**

Questo medicinale le verrà somministrato sotto supervisione medica; è pertanto improbabile che gliene venga somministrato in eccesso.

Nei pazienti che hanno ricevuto una dose eccessiva di paliperidone possono verificarsi i seguenti sintomi: sonnolenza o sedazione, accelerazione dei battiti cardiaci, riduzione della pressione del sangue, elettrocardiogramma anomalo (tracciato dell'attività elettrica del cuore), oppure movimenti lenti o anomali del viso, del corpo, delle braccia o delle gambe.

### **Se smette di usare Xeplion**

Se lei smette di ricevere le sue iniezioni, perderà gli effetti del medicinale. Non deve smettere di usare questo medicinale a meno che non sia stabilito così dal medico, in quanto i sintomi potrebbero ripresentarsi.

Se ha qualsiasi altra domanda sull'assunzione di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### **Informi immediatamente il medico se:**

- ritiene di avere dei coaguli di sangue nelle vene, particolarmente nelle gambe (i sintomi includono gonfiore, dolore e arrossamento nelle gambe), che possono spostarsi lungo i vasi sanguigni fino ai polmoni, causando dolore toracico e difficoltà respiratorie. Se nota uno qualsiasi di questi sintomi, consulti immediatamente il medico.
- è affetto da demenza e nota un cambiamento improvviso nel suo stato mentale o un'improvvisa debolezza o intorpidimento del viso, delle braccia o delle gambe, specialmente da un lato, o se il suo linguaggio è incomprensibile, anche se per un breve periodo. Possono essere i segni di un ictus cerebrale.
- ha febbre, rigidità muscolare, sudorazione o ridotto livello di coscienza (un disturbo chiamato "Sindrome Neurolettica Maligna"). Può essere necessario un trattamento medico immediato.
- è un maschio ed ha un'erezione prolungata o dolorosa. Questa condizione è chiamata priapismo. Può essere necessario un trattamento medico immediato.
- ha movimenti ritmici involontari della lingua, della bocca e del viso. Può essere necessario sospendere paliperidone.
- manifesta una grave reazione allergica caratterizzata da febbre, gonfiore della bocca, del viso, delle labbra o della lingua, respiro corto, prurito, rash cutaneo e talvolta crollo della pressione del sangue (corrispondente ad una 'reazione anafilattica'). Anche se in precedenza ha tollerato risperidone orale o paliperidone orale, raramente si verificano reazioni allergiche dopo aver ricevuto iniezioni di paliperidone.
- sta pianificando di sottoporsi ad una operazione agli occhi, si assicuri di informare il suo oculista che sta assumendo questo medicinale. Durante una operazione all'occhio per l'opacizzazione del cristallino (cataratta), l'iride (la parte colorata dell'occhio) può diventare flaccida durante l'intervento (conosciuta come "sindrome dell'iride a bandiera"), il che può provocare un danno all'occhio.
- è a conoscenza di avere un numero pericolosamente basso di un certo tipo di globuli bianchi nel sangue necessari a contrastare le infezioni.

Possono verificarsi i seguenti effetti indesiderati:

##### **Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10**

- difficoltà ad addormentarsi o a mantenere il sonno.

##### **Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10**

- sintomi del raffreddore comune, infezione del tratto urinario, sentirsi come se si avesse l'influenza
- Xeplion può aumentare i livelli di un ormone chiamato "prolattina" riscontrati ad un esame del sangue (che può causare o non causare sintomi). Quando si verificano i sintomi dovuti ad un alto livello di prolattina, questi possono includere (negli uomini) gonfiore mammario, difficoltà nell'avere o mantenere le erezioni o altra disfunzione sessuale; (nelle donne) fastidio mammario, perdita di latte dal seno, perdita del ciclo mestruale o altri problemi con il ciclo
- elevato livello di zucchero nel sangue, aumento di peso, perdita di peso, diminuzione dell'appetito
- agitazione, depressione, ansia
- parkinsonismo: questa condizione può includere movimenti lenti o anomali, sensazione di rigidità o tensione muscolare (rendendo i movimenti a scatti) e a volte anche una sensazione di movimento che si blocca e poi si riavvia. Altri segni di Parkinsonismo includono un camminare lento trascinando i piedi, un tremore a riposo, aumento della saliva e/o perdita di saliva, e una perdita dell'espressione della faccia
- irrequietezza, sensazione di sonnolenza o perdita della vigilanza

- distonia: questa è una condizione che coinvolge una lenta o prolungata involontaria contrazione muscolare. Mentre può coinvolgere qualsiasi parte del corpo (risultando in una postura anomala), spesso la distonia coinvolge i muscoli della faccia, comprendendo movimenti anormali degli occhi, della bocca, della lingua o della mascella.
- giramenti di testa
- discinesia: questa è una condizione che coinvolge movimenti muscolari involontari e può includere movimenti ripetitivi, spastici o contorti, o spasmi.
- tremore
- mal di testa
- rapida frequenza cardiaca
- pressione sanguigna alta
- tosse, naso chiuso
- dolore addominale, vomito, nausea, costipazione, diarrea, indigestione, mal di denti
- aumento delle transaminasi epatiche nel sangue
- dolori alle ossa o ai muscoli, mal di schiena, dolore articolare
- perdita del ciclo mestruale
- febbre, debolezza, affaticamento (stanchezza)
- una reazione al sito di iniezione, incluso prurito, dolore o gonfiore.

**Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100**

- infezione polmonare, infezione del torace (bronchite), infezione delle vie respiratorie, sinusite, infezione della vescica, infezione dell'orecchio, infezione fungina delle unghie, tonsillite, infezione della pelle
- diminuzione nella conta dei globuli bianchi, diminuzione di un certo tipo di globuli bianchi del sangue che servono a proteggere l'organismo dalle infezioni, anemia
- reazione allergica
- diabete o peggioramento del diabete, aumento di insulina nel sangue (un ormone che controlla i livelli di zucchero nel sangue)
- aumento dell'appetito
- perdita dell'appetito con conseguente malnutrizione e basso peso corporeo
- aumento di trigliceridi (un grasso) nel sangue, aumento del colesterolo nel sangue
- disturbi del sonno, umore esaltato (mania), riduzione dello stimolo sessuale, nervosismo, incubi
- discinesia tardiva (spasmi o movimenti a scatto che non può controllare al viso, alla lingua o in altre parti del corpo). Contattare immediatamente il medico se ha esperienza di movimenti ritmici involontari della lingua, della bocca e del viso. Può essere necessaria l'interruzione di questo medicinale.
- svenimento, un bisogno urgente di muovere una parte del corpo, giramenti di testa quando ci si alza in piedi, disturbi nell'attenzione, problemi di linguaggio, perdita o anormale senso del gusto, ridotta sensibilità della pelle al dolore e al tatto, una sensazione di formicolio, pizzicore o intorpidimento della pelle
- visione offuscata, infezione dell'occhio o "lievemente arrossato", secchezza oculare
- sensazione di giramento (vertigini), ronzio nelle orecchie, dolore all'orecchio
- una interruzione della conduzione tra le parti superiori ed inferiori del cuore, anormale conduzione elettrica del cuore, prolungamento dell'intervallo QT del cuore, rapido battito cardiaco quando ci si alza, rallentato battito cardiaco, anormale tracciato elettrico del cuore (elettrocardiogramma o ECG), una sensazione di battito accelerato o pulsazioni nel petto (palpitazioni)
- bassa pressione sanguigna, diminuzione della pressione sanguigna quando ci si alza (di conseguenza alcune persone che assumono questo medicinale possono sentirsi svenire, girare la testa o possono svenire quando si alzano o si siedono improvvisamente)
- respiro corto, mal di gola, sangue dal naso
- fastidio addominale, infezione allo stomaco o all'intestino, difficoltà nella deglutizione, bocca secca
- passaggio eccessivo di gas o aria

- aumento del GGT nel sangue (un enzima epatico chiamato gamma-glutamilttransferasi), aumento degli enzimi epatici nel sangue
- eruzione cutanea (o orticaria), prurito, eruzione cutanea, perdita di capelli, eczema, pelle secca, pelle arrossata, acne, ascesso sottocutaneo
- un aumento di CPK (creatinfosfochinasi) nel sangue, un enzima che a volte viene rilasciato quando c'è un danno muscolare, spasmi muscolari, rigidità articolare, debolezza muscolare
- incontinenza (mancanza di controllo) delle urine, minzione frequente, dolore durante la minzione
- disfunzione erettile, disturbi dell'eiaculazione, assenza di mestruazioni o altri problemi con il ciclo (femmine), sviluppo delle mammelle negli uomini, disfunzione sessuale, dolore al seno, perdita di latte dal seno
- gonfiore alla faccia, alla bocca, agli occhi o alle labbra, gonfiore del corpo, delle braccia o delle gambe
- aumento della temperatura corporea
- un cambiamento nel modo di camminare
- dolore toracico, fastidio al torace, sensazione di malessere
- indurimento della pelle
- caduta.

**Rari: possono interessare fino a 1 persona su 1.000**

- infezione agli occhi
- infiammazione della pelle causata da acari, desquamazione e prurito del cuoio capelluto o della pelle
- aumento degli eosinofili (un tipo di globuli bianchi) nel suo sangue
- diminuzione delle piastrine (cellule del sangue che aiutano a fermare sanguinamento)
- tremore alla testa
- secrezione inappropriata di un ormone che controlla il volume delle urine
- zucchero nelle urine
- complicazioni che portano al pericolo di vita per diabete incontrollato
- basso zucchero nel sangue
- eccessiva assunzione di acqua
- assenza di movimenti o risposte quando si è svegli (catatonìa)
- confusione
- sonnambulismo
- mancanza di emozione
- incapacità a raggiungere l'orgasmo
- sindrome neurolettica maligna (confusione, riduzione o perdita di coscienza, febbre alta e grave rigidità muscolare), problemi vascolari al cervello incluso perdita improvvisa dell'apporto di sangue al cervello (ictus o "mini" ictus), mancanza di risposta agli stimoli, perdita di coscienza, basso livello di coscienza, convulsioni (crisi) disturbi dell'equilibrio
- coordinazione anormale
- glaucoma (aumento della pressione all'interno del bulbo oculare)
- problemi con i movimenti degli occhi, rotazione degli occhi verso il retro della testa, ipersensibilità degli occhi alla luce, aumento delle lacrime, arrossamento degli occhi
- fibrillazione atriale (anormale ritmo del cuore), battito cardiaco del cuore irregolare
- coaguli di sangue nei polmoni che possono provocare dolore al petto e difficoltà nella respirazione. Se nota uno qualsiasi di questi sintomi si rivolga immediatamente al medico
- coaguli di sangue nelle vene, particolarmente delle gambe (i sintomi includono gonfiore, dolore e arrossamento nelle gambe. Se nota uno qualsiasi di questi sintomi, consulti immediatamente il medico.
- vampate
- problemi respiratori durante il sonno (apnea del sonno) congestione dei polmoni, congestione delle vie respiratorie
- crepitio polmonare, respiro sibilante
- infiammazione del pancreas, gonfiore alla lingua, incontinenza fecale, feci molto dure

- blocco dell'intestino
- labbra screpolate
- eruzione cutanea correlata al farmaco, ispessimento della pelle, forfora
- rottura delle fibre muscolari e dolore muscolare (rabbdomiolisi)
- gonfiore articolare
- incapacità a urinare
- fastidio mammario, ingrossamento delle ghiandole mammarie, ingrossamento delle mammelle
- perdite vaginali
- priapismo (una prolungata erezione del pene che può richiedere un trattamento chirurgico)
- temperatura corporea molto bassa, brividi, sensazione di sete
- sintomi da sospensione del farmaco
- accumulo di pus causato da una infezione al sito di iniezione, infezione profonda della pelle, una ciste al sito di iniezione, lividi al sito di iniezione.

#### **Non noti: non si può stimare la frequenza dai dati disponibili**

- pericolosa diminuzione di un certo tipo di globuli bianchi del sangue che serve a proteggere l'organismo dalle infezioni
- grave reazione allergica caratterizzata da febbre, gonfiore della bocca, del viso, delle labbra o della lingua, respiro corto, prurito, eruzione cutanea e talvolta crollo della pressione del sangue
- pericoloso ed eccessivo consumo di acqua
- disturbo dell'alimentazione correlato al sonno
- coma dovuto a diabete non sotto controllo
- diminuzione di ossigeno in parti del suo corpo (a causa della riduzione del flusso sanguigno)
- respiro veloce e superficiale, infezione po causata da inalazione di cibo, disturbo della voce
- mancanza di movimento muscolare intestinale che provoca il blocco
- ingiallimento della pelle e degli occhi (ittero)
- eruzione cutanea grave o pericolosa per la vita con vesciche e desquamazione della pelle che può iniziare dentro e intorno alla bocca, al naso, agli occhi e ai genitali e diffondersi ad altre aree del corpo (sindrome di Stevens-Johnson / necrolisi epidermica tossica)
- grave reazione allergica con gonfiore che può interessare la gola causando difficoltà respiratoria
- scolorimento della pelle
- postura anormale
- bambini nati da madri che hanno assunto Xeplion durante il periodo di gravidanza possono avere avuto eventi avversi da farmaco o sintomi da astinenza come irritabilità, contrazioni muscolari lente o prolungate, tremore, sonnolenza, problemi di respirazione o di alimentazione
- una riduzione della temperatura corporea
- morte delle cellule della pelle al sito di iniezione e ulcera al sito di iniezione

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale

## **5. Come conservare Xeplion**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio di cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Xeplion**

Il principio attivo è paliperidone.

Ogni siringa pre-riempita di Xeplion 25 mg contiene 39 mg di paliperidone palmitato in 0,25 mL.

Ogni siringa pre-riempita di Xeplion 50 mg contiene 78 mg di paliperidone palmitato in 0,5 mL.

Ogni siringa pre-riempita di Xeplion 75 mg contiene 117 mg di paliperidone palmitato in 0,75 mL.

Ogni siringa pre-riempita di Xeplion 100 mg contiene 156 mg di paliperidone palmitato in 1 mL.

Ogni siringa pre-riempita di Xeplion 150 mg contiene 234 mg di paliperidone palmitato in 1,5 mL.

Gli altri ingredienti sono:

Polisorbato 20

Polietilen glicole 4 000

Acido citrico monoidrato

Di-sodio idrogeno fosfato anidro

Sodio diidrogeno fosfato monoidrato

Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

### **Descrizione dell'aspetto di Xeplion e contenuto della confezione**

Xeplion è una sospensione a rilascio prolungato di colore bianco-biancastro per iniezione in una siringa pre-riempita.

Ogni confezione contiene 1 siringa pre-riempita e 2 aghi.

Confezione di inizio trattamento:

ogni confezione contiene 1 confezione di Xeplion 150 mg e 1 confezione di Xeplion 100 mg.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgio

### **Produttore**

Janssen Pharmaceutica N.V.

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137-955-955

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**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 Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**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  
Tel: +46 8 626 50 00

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 6789 3561

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

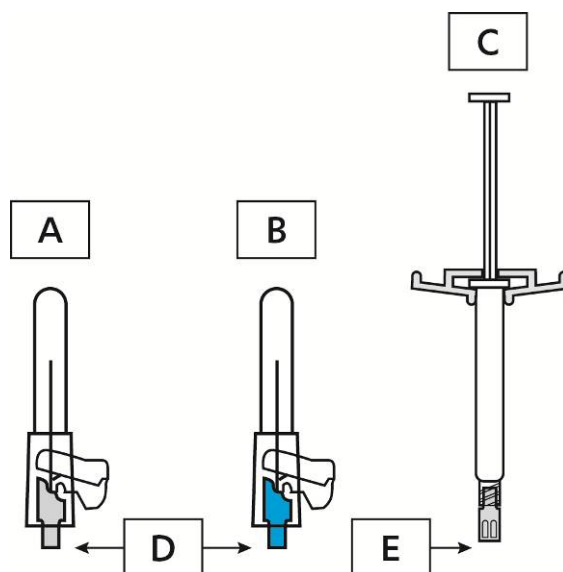
**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato MM/AAAA**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari e devono essere lette dai medici o dagli operatori sanitari insieme alle informazioni di prescrizione complete (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto):**

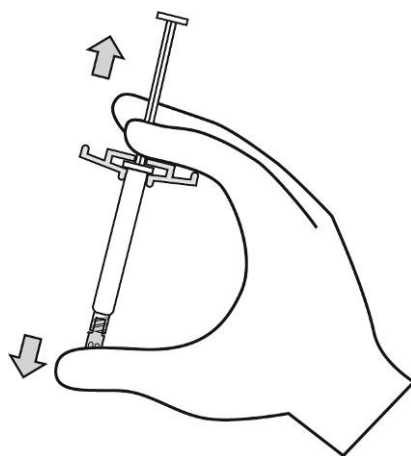
La sospensione iniettabile è esclusivamente monouso. Si deve eseguire una ispezione visiva per escludere la presenza di materiale particolato prima della somministrazione. Non utilizzare se la siringa non risulta visivamente priva di materiale particolato.

La confezione contiene una siringa pre-riempita e 2 aghi di sicurezza (un ago da 1 ½ pollici, 22 G [38,1 mm x 0,72 mm ] e un ago da 1 pollice, 23 G [25,4 mm x 0,64 mm ]) per iniezione intramuscolare. Xeplion è anche disponibile in una confezione per la fase iniziale di trattamento che contiene due siringhe pre-riempite (150 mg + 100mg) e 2 aghi di sicurezza aggiuntivi.



- (A) 22 G x 1<sup>1/2</sup>" (Raccordo grigio)
- (B) 23 G x 1" (Raccordo blu)
- (C) Siringa pre-riempita
- (D) Raccordo
- (E) Tappo di chiusura

1. Agitare con forza la siringa per almeno 10 secondi per garantire una sospensione omogenea.



2. Selezionare l'ago idoneo.  
La prima dose iniziale di Xeplion (150 mg) deve essere somministrata il Giorno 1 nel muscolo DELTOIDE usando l'ago per l'iniezione nel DELTOIDE. La seconda dose iniziale di Xeplion

(100 mg) deve essere anch'essa somministrata nel muscolo DELTOIDE una settimana più tardi (Giorno 8) usando l'ago per l'iniezione nel DELTOIDE.

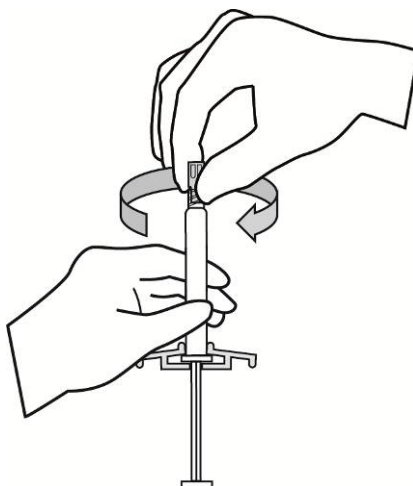
Se il paziente sta passando dalla iniezione di risperidone a rilascio prolungato a Xeplion, la prima iniezione di Xeplion (che può variare da 25 mg a 150 mg) può essere somministrata o nel muscolo DELTOIDE o nel GLUTEO al momento della successiva iniezione programmata usando l'ago adeguato per il sito di iniezione.

Successivamente, le iniezioni mensili di mantenimento possono essere somministrate o nel muscolo DELTOIDE o nel GLUTEO usando l'ago appropriato per il sito di iniezione.

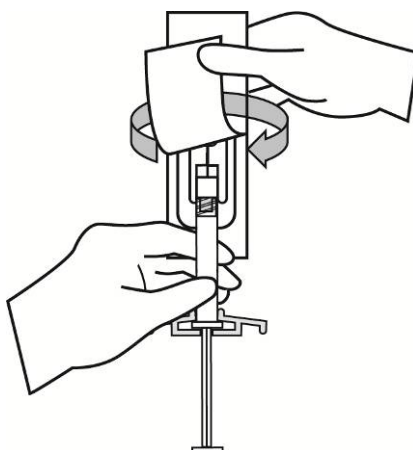
Per l'iniezione nel DELTOIDE, se il paziente pesa < 90 kg, utilizzare l'ago da 1 pollice, **23 G** (25,4 mm x 0,64 mm) (l'ago con il raccordo colorato in **blu**); se il paziente pesa  $\geq$  90 kg, utilizzare l'ago da 1 ½ pollici, **22 G** (38,1 mm x 0,72 mm) (l'ago con il raccordo colorato in **grigio**).

Per l'iniezione nel GLUTEO, utilizzare l'ago da 1 ½ pollici, **22 G** (38,1 mm x 0,72 mm) (l'ago con il raccordo colorato in **grigio**).

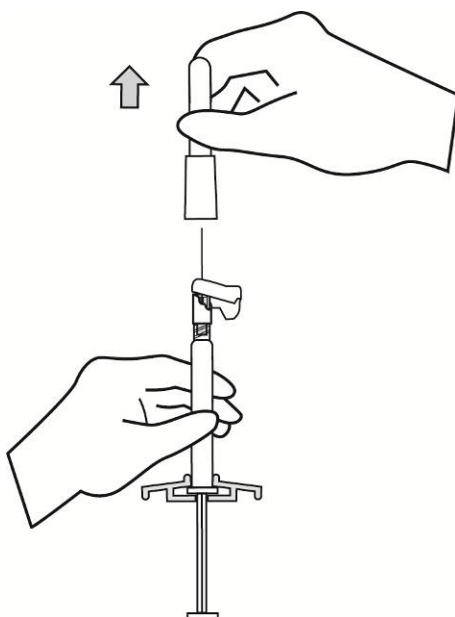
3. Tenendo la siringa con il tappo di chiusura rivolto verso l'alto, rimuovere il tappo di chiusura in gomma con un leggero movimento di rotazione.



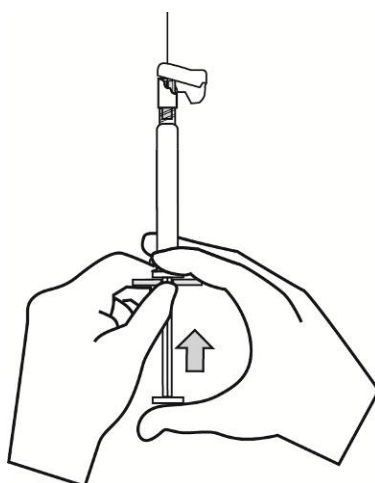
4. Aprire per metà il blister dell'ago di sicurezza. Afferrare il cappuccio dell'ago utilizzando l'involucro di plastica aperto. Tenere la siringa rivolta verso l'alto. Collegare l'ago di sicurezza alla siringa utilizzando un leggero movimento di rotazione per evitare rotture o danneggiamenti sull'innesto dell'ago. Controllare sempre che non ci siano segni di danneggiamento o di perdita prima della somministrazione.



5. Tirare via il cappuccio di protezione dell'ago con un movimento rettilineo. Non ruotare il cappuccio poiché l'ago potrebbe allentarsi dalla siringa.

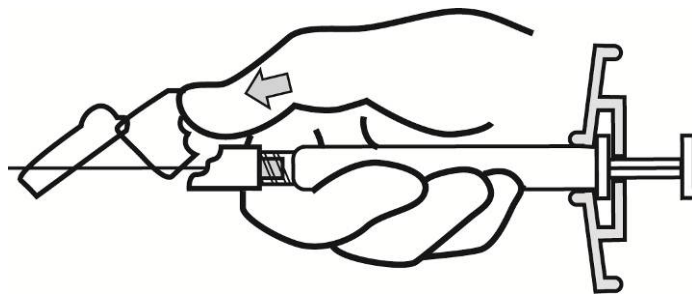


6. Portare la siringa con l'ago collegato in posizione verticale per eliminare l'aria. Eliminare l'aria dalla siringa spingendo lo stantuffo in avanti con cautela.

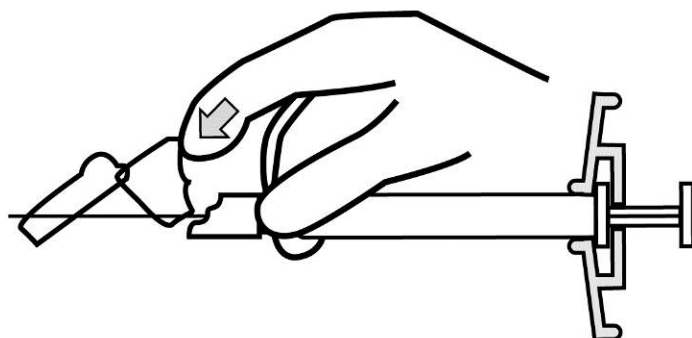


7. Iniettare l'intero contenuto per via intramuscolare lentamente e profondamente nel deltoide o nel gluteo selezionato del paziente. **Non somministrare per via endovenosa o sottocutanea.**
8. Una volta completata l'iniezione, utilizzare il pollice o un altro dito (8a, 8b) oppure una superficie in piano (8c) per attivare il sistema di protezione dell'ago. Il sistema risulta completamente attivato quando si percepisce un rumore di scatto ("clic"). Smaltire la siringa con l'ago in maniera appropriata.

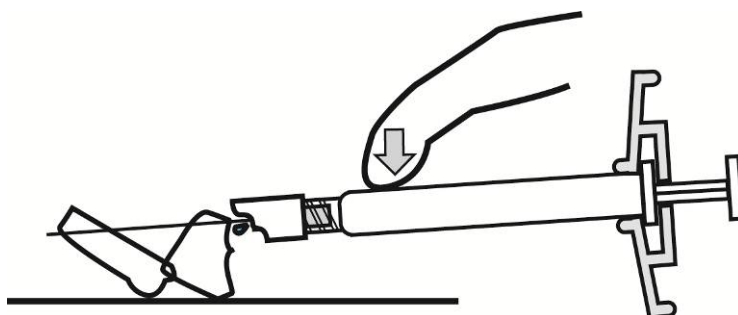
8a



8b



8c



Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.