

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xeplion 25 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod  
Xeplion 50 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod  
Xeplion 75 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod  
Xeplion 100 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod  
Xeplion 150 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### 25 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 39 mg ta' paliperidone palmitate f'0.25 mL ekwivalenti għal 25 mg ta' paliperidone.

### 50 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 78 mg ta' paliperidone palmitate f'0.5 mL ekwivalenti għal 50 mg paliperidone.

### 75 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 117 mg ta' paliperidone palmitate f'0.75 mL ekwivalenti għal 75 mg paliperidone.

### 100 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 156 mg ta' paliperidone palmitate f'1 mL ekwivalenti għal 100 mg paliperidone.

### 150 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 234 mg ta' paliperidone palmitate f'1.5 mL ekwivalenti għal 150 mg paliperidone.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Suspensjoni li terhi l-mediċina bil-mod għall-injezzjoni.

Is-suspensjoni hija bajda jew bajda tagħti fl-isfar. Is-suspensjoni għandha pH newtrali (madwar 7.0).

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Xeplion huwa indikat għall-kura ta' manteniment tal-iskizofrenija f' pazjenti adulti stabbilizzati fuq paliperidone jew risperidone.

F'ċerti pazjenti adulti bi skizofrenija u li qabel jkunu wiegħbu għal paliperidone orali jew risperidone, Xeplion jista' jintuza mingħajr stabbilizzazzjoni b'kura orali minn qabel jekk is-sintomi psikotiċi huma ħfief sa moderati u hemm bżonn ta' kura b'injezzjoni b'azzjoni fit-tul.

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

### Požoloġija

Huwa rakkomandat li Xeplion jinbada b'doża ta' 150 mg fl-ewwel jum tat-trattament u 100 mg ġimgħa wara (it-8 jum), it-tnejn mogħtija fil-muskolu tad-deltoidje (l-ispalla) sabiex jinkisbu konċentrazzjonijiet terapewtiċi f'hin qasir (ara sezzjoni 5.2). It-tielet doża għandha tingħata xahar wara t-tieni doża tal-bidu. Id-doża rakkomandata ta' manteniment ta' kull xahar hija ta' 75 mg; uħud mill-pazjenti jistgħu jibbenefikaw minn doži aktar baxxi jew għoljin fil-medda rakkomandata ta' 25 sa 150 mg skont it-tollerabbiltà individwali u/jew l-effikaċja fil-pazjent. Pazjenti li għandhom piż eċċessiv jew obeżità jistgħu jeħtieġu doži fil-medda l-għolja (ara sezzjoni 5.2). Wara t-tieni doża tal-bidu, id-doži ta' manteniment ta' kull xahar jistgħu jingħataw fil-muskoli tad-deltoidje jew tal-warrani.

Jista' jsir aġġustament tad-doża ta' manteniment kull xahar. Meta jsiru dawn l-aġġustamenti tad-doża, il-karatteristiċi ta' rilaxx fit-tul ta' Xeplion għandhom jiġu kkunsidrati (ara sezzjoni 5.2), minħabba li l-effett shih tad-doži ta' manteniment jista' ma jkunx evidenti għal bosta xhur.

*Qlib minn paliperidone orali li jerħi l-medicina bil-mod jew risperidone orali għal Xeplion*  
Xeplion għandu jinbada kif deskritt fil-bidu ta' sezzjoni 4.2 fuq. Matul it-trattament ta' manteniment ta' kull xahar bi Xeplion, il-pazjenti li qabel ikunu ġew stabilizzati fuq doži differenti ta' pilloli ta' paliperidone li jerħu l-medicina bil-mod jistgħu jiksbu esponiment simili ta' paliperidone fl-istat fiss permezz ta' injezzjoni. Id-doži ta' manteniment ta' Xeplion li huma meħtieġa biex jinkiseb esponiment simili fl-istat fiss qed jintwerew kif ġej:

<b>Doži tal-pilloli ta' paliperidone li jerħu l-medicina bil-mod u Xeplion meħtieġ biex jinkiseb esponiment simili ta' paliperidone fl-istat fiss waqt trattament ta' manteniment</b>	
<b>Id-doża preċedenti tal-pilloli ta' paliperidone li jerħu l-medicina bil-mod</b>	<b>Injezzjoni ta' Xeplion</b>
3 mg kuljum	25-50 mg kull xahar
6 mg kuljum	75 mg kull xahar
9 mg kuljum	100 mg kull xahar
12-il mg kuljum	150 mg kull xahar

Paliperidone orali jew risperidone orali preċedenti jistgħu jitwaqqfu hekk kif jinbada t-trattament b'Xeplion. Xi pazjenti jistgħu jibbenefikaw minn twaqqif bil-mod il-mod. Xeplion għandu jinbada kif spjegat fil-bidu tas-sezzjoni 4.2 aktar 'il fuq. Xi pazjenti li jkunu qed jaqilbu minn doži oghla ta' paliperidone mill-halq (eż., 9-12-il mg kuljum) għal injezzjonijiet gluteali bi Xeplion jista' jkollhom esponiment fil-plażma inqas waqt l-ewwel 6 xhur wara l-bidla. Għalhekk, b'mod alternattiv, jista' jitqies li wiehed jagħti injezzjonijiet fil-muskolu deltojd għall-ewwel 6 xhur.

*Qlib minn injezzjoni ta' risperidone b'azzjoni fit-tul għal Xeplion*

Meta l-pazjenti jinqalbu minn injezzjoni ta' risperidone b'azzjoni fit-tul, il-kura b'Xeplion għandha tinbada minflok l-injezzjoni skedata li jkun imiss. Imbagħad Xeplion għandu jitkompla f'intervalli ta' xahar. Il-kors ta' dożaġġ inizzjali ta' ġimgħa waħda inklużi l-injezzjonijiet ġol-muskoli (ġurnata 1 u 8 rispettivament) kif deskritt fis-sezzjoni 4.2 hawn fuq, mhuwiex meħtieġ. Il-pazjenti li jkunu stabbilizzati minn qabel fuq doži differenti ta' injezzjoni ta' risperidone b'azzjoni fit-tul jistgħu jiksbu esponiment ta' stat fiss simili waqt it-trattament ta' manteniment b'doži ta' Xeplion kull xahar skont dan li ġej:

<b>Doži ta' injezzjoni ta' risperidone b'azzjoni fit-tul u Xeplion meħtieġ sabiex jinkiseb esponiment simili ta' paliperidone fi stat fiss</b>	
<b>Doża preċedenti ta' injezzjoni ta' risperidone b'azzjoni fit-tul</b>	<b>Injezzjoni ta' Xeplion</b>
25 mg kull ġimagħtejn	50 mg kull xahar
37.5 mg kull ġimagħtejn	75 mg kull xahar
50 mg kull ġimagħtejn	100 mg kull xahar

It-twaqqif ta' prodotti mediċinali antipsikotiċi oħrajn għandu jsehh skont l-informazzjoni xierqa ta' kif jiġi preskritt il-prodott. Jekk Xeplion jitwaqqaf, għandhom jiġu kkunsidrati l-karatteristiċi ta' rilaxx fit-tul tiegħu. Il-htieġa li titkompla l-mediċina eżistenti għas-sintomi ekstrapiramidali (EPS) għandha tiġi evalwata minn żmien għal żmien.

### Doži maqbuża

#### *L-evitar ta' doži maqbuża*

Huwa rrakkomandat li t-tieni doża inizjali ta' Xeplion tingħata ġimgħa wara l-ewwel doża. Biex ikun evitat li tinqabeż xi doża, il-pazjenti jistgħu jingħataw it-tieni doża erbat ijiem qabel jew erbat ijiem wara l-perijodu ta' ġimgħa (it-8 jum). Bl-istess mod, huwa rrakkomandat li t-tielet injezzjoni u dawk ta' wara l-kors inizjali jingħataw kull xahar. Biex ikun evitat li tinqabeż id-doża ta' kull xahar, il-pazjenti jistgħu jingħataw l-injezzjoni sa 7 ijiem qabel jew wara l-perijodu ta' xahar.

Jekk tinqabeż id-data li jkun imiss għat-tieni injezzjoni ta' Xeplion (it-8 jum ± erbat ijiem), il-bidu mill-ġdid irrakkomandat jiddependi mit-tul ta' żmien li jkun għadda mill-ewwel injezzjoni li jkun ingħata l-pazjent.

#### *It-tieni doża inizjali maqbuża (< 4 ġimgħat mill-ewwel injezzjoni)*

Jekk ikunu għaddew inqas minn 4 ġimgħat mill-ewwel injezzjoni, allura l-pazjent għandu jingħata t-tieni injezzjoni ta' 100 mg fil-muskolu tad-delojje mill-aktar fis possibbli. It-tielet injezzjoni ta' 75 mg ta' Xeplion fil-muskoli tad-delojje jew tal-warrani għandha tingħata 5 ġimgħat wara l-ewwel injezzjoni (irrispettivament minn meta ssir it-tieni injezzjoni). Iċ-ċiklu normali ta' kull xahar tal-injezzjonijiet fil-muskolu tad-delojje jew tal-warrani ta' 25 mg sa 150 mg ibbażat fuq it-tollerabbiltà individwali tal-pazjent u/jew l-effikaċja għandu jkun segwit minn hemm 'il quddiem.

#### *It-tieni doża inizjali maqbuża (4-7 ġimgħat mill-ewwel injezzjoni)*

Jekk ikunu għaddew minn 4 sa 7 ġimgħat mill-ewwel injezzjoni ta' Xeplion, erġa' ibda d-dożar b'żewġ injezzjonijiet ta' 100 mg kif ġej:

1. injezzjoni fid-delojje mill-aktar fis possibbli
2. injezzjoni oħra fid-delojje ġimgħa wara
3. kompli ċ-ċiklu normali ta' kull xahar tal-injezzjonijiet fil-muskolu tad-delojje jew fil-warrani ta' 25 mg sa 150 mg fuq il-baži tat-tollerabbiltà individwali tal-pazjent u/jew l-effikaċja.

#### *It-tieni doża inizjali maqbuża (> 7 ġimgħat mill-ewwel injezzjoni)*

Jekk ikunu għaddew aktar minn 7 ġimgħat mill-ewwel injezzjoni ta' Xeplion, ibda d-dożar kif deskritt għall-bidu rrakkomandat ta' Xeplion hawn fuq.

#### *Doża ta' manteniment ta' kull xahar maqbuża (xahar sa 6 ġimgħat)*

Wara l-bidu, iċ-ċiklu rakkomandat ta' injezzjonijiet ta' Xeplion huwa kull xahar. Jekk ikunu għaddew inqas minn 6 ġimgħat mill-aħħar injezzjoni, allura d-doża stabbilizzata preċedenti għandha tingħata mill-aktar fis possibbli, segwita minn injezzjonijiet f'intervalli ta' xahar.

#### *Doża ta' manteniment ta' kull xahar maqbuża (> 6 ġimgħat sa 6 xhur)*

Jekk ikunu għaddew aktar minn 6 ġimgħat mill-aħħar injezzjoni ta' Xeplion, ir-rakkomandazzjoni hija kif ġej:

#### *Fil-każ ta' pazjenti stabbilizzati b'doži ta' 25 sa 100 mg*

1. injezzjoni fid-delojje mill-aktar fis possibbli bl-istess doża li l-pazjent kien stabbilizzat biha minn qabel
2. injezzjoni oħra fid-delojje (l-istess doża) ġimgħa wara (it-8 jum)
3. kompli ċ-ċiklu normali ta' kull xahar tal-injezzjonijiet fil-muskoli tad-delojje jew tal-warrani ta' 25 mg sa 150 mg fuq il-baži tat-tollerabbiltà individwali tal-pazjent u/jew l-effikaċja.

#### *Fil-każ ta' pazjenti stabbilizzati b'150 mg*

1. injezzjoni fid-delojje mill-aktar fis possibbli b'doża ta' 100 mg
2. injezzjoni oħra fid-delojje ġimgħa wara (it-8 jum) b'doża ta' 100 mg

3. kompli ċ-ċiklu normali ta' kull xahar tal-injezzjonijiet fil-muskoli tad-deltoidje jew tal-warrani ta' 25 mg sa 150 mg fuq il-bażi tat-tollerabbiltà individwali tal-pazjent u/jew l-effikaċja.

*Doża ta' manteniment ta' kull xahar maqbuża (> 6 xhur)*

Jekk ikunu għadew aktar minn 6 xhur mill-aħħar injezzjoni ta' Xeplion, ibda d-dożar kif deskritt għall-bidu rakkomandat ta' Xeplion hawn fuq.

Popolazzjonijiet speċjali

*Anzjani*

Ma gietx stabbilita l-effikaċja u s-sigurtà fl-anzjani ta' aktar minn 65 sena.

Ġeneralment, id-dożaġġ rakkomandat ta' Xeplion għal pazjenti anzjani b'funzjoni renali normali huwa l-istess bħal dak ta' pazjenti adulti iżgħar b'funzjoni renali normali. Madankollu, minhabba li l-pazjenti anzjani jista' jkollhom funzjoni renali indebolita, jista' jkun meħtieġ aġġustament tad-doża (ara *Indeboliment renali* hawn taħt għar-rakkomandazzjonijiet dwar id-doži f'pazjenti b'indeboliment renali).

*Indeboliment renali*

Xeplion ma ġiex studjat b'mod sistematiku f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 5.2). Fil-każ ta' pazjenti b'indeboliment renali ħafif (tneħħija tal-kreatinina  $\geq 50$  sa  $< 80$  mL/min), huwa rakkomandat li Xeplion jinbeda b'doża ta' 100 mg fl-ewwel jum tad-trattament u 75 mg ġimgħa wara, it-tnejn mogħtija fil-muskolu tad-deltoidje. Id-doża ta' manteniment ta' kull xahar rakkomandata hija ta' 50 mg b'medda ta' 25 sa 100 mg skont it-tollerabbiltà tal-pazjent u/jew l-effikaċja.

Xeplion mhux irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever (tneħħija tal-kreatinina  $< 50$  mL/min) (ara sezzjoni 4.4).

*Indeboliment epatiku*

Skont l-esperjenza b'paliperidone orali, m'hemmx hteġa ta' aġġustamenti tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif jew moderat. Minhabba li paliperidone ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever, il-kawtela hija rakkomandata f'pazjenti bħal dawn (ara sezzjoni 5.2).

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Xeplion fit-tfal u l-adolexxenti tal-età ta'  $< 18$ -il sena għadhom ma ġewx stabbiliti. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Xeplion huwa maħsub għall-użu ġol-muskoli biss. Huwa m'għandu jingħata mill-ebda rotta oħra. Għandu jiġi injettat bil-mod, fil-fond fil-muskolu tad-deltoidje jew tal-warrani. Kull injezzjoni għandha tingħata minn professjonista fil-kura tas-saħħa. Għandu jingħata f'injezzjoni waħda. Id-doża m'għandhiex tingħata f'injezzjonijiet separati.

Id-doži inizjali tal-ewwel u t-8 jum għandhom jingħataw fil-muskolu tad-deltoidje sabiex jinkisbu konċentrazzjonijiet terapewtiċi malajr (ara sezzjoni 5.2). Wara t-tieni doża tal-bidu, id-doži ta' manteniment ta' kull xahar għandhom jingħataw jew fil-muskolu tad-deltoidje jew tal-warrani. Qlib mill-warrani għad-deltoidje (u vice versa) għandu jiġi kkunsidrat jekk ikun hemm uġiġ fis-sit tal-injezzjoni jew jekk l-iskumdità fis-sit tal-injezzjoni ma tkunx ittollerata tajjeb (ara sezzjoni 4.8). Huwa rakkomandat ukoll li wiehed jalterna bejn in-naħa tal-lemin u n-naħa tax-xellug (ara hawn taħt).

Għall-istruzzjonijiet dwar l-użu u l-immaniġġjar ta' Xeplion, ara l-fuljett ta' tagħrif (tagħrif għall-professjonisti fil-qasam mediku jew fil-qasam tal-kura tas-saħħa).

*L-għoti fil-muskolu tad-deltoidje*

Id-daqs irrakkomandat tal-labra għall-għoti inizjali u ta' manteniment ta' Xeplion fil-muskolu tad-deltoidje huwa stabbilit mill-piż tal-pazjent. Għal daw  $\geq 90$  kg, hija rakkomandata l-labra ta' pulzier

u nofs (1½ pulzier), ta' ħxuna 22 (38.1 mm x 0.72 mm). Għal dawk < 90 kg, hija rrakkomandata l-labra ta' pulzier, ta' ħxuna 23 (25.4 mm x 0.64 mm). L-injezzjonijiet fid-deltoidje għandhom ikunu alternati bejn iż-żewġ muskoli tad-deltoidje.

#### *L-ghoti fil-muskolu tal-warrani*

Id-daqs irrakkomandat tal-labra għall-ghoti ta' manteniment ta' Xeplion fil-muskolu tal-warrani huwa tal-labra ta' pulzier u nofs (1½ pulzier), ta' ħxuna 22 (38.1 mm x 0.72 mm). L-ghoti għandu jsir fil-kwadrant ta' fuq ta' barra taż-żona tal-warrani. L-injezzjonijiet fil-warrani għandhom ikunu alternati bejn iż-żewġ muskoli tal-warrani.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Ipersensittività għas-sustanza attiva, għal risperidone jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkat fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Użu f'pazjenti li jinsabu fi stat ta' aġitazzjoni akuta jew fi stat psikotiku sever

Xeplion m'għandux jintuża sabiex jikkontrolla stati ta' aġitazzjoni akuta jew stati psikotiċi severi meta jkun meħtieġ kontroll immedjat tas-sintomi.

#### Intervall QT

Għandha tintuża l-kawtela meta paliperidone jiġi preskritt f'pazjenti b'mard kardjovaskolari magħruf jew b'każijiet preċedenti fil-familja ta' QT imtawwal, u fl-użu konkometanti ma' prodotti mediċinali oħrajn li huma meqjusin li jtawlu l-intervall QT.

#### Sindromu malinn newrolettiku

Is-Sindromu Malinn Newrolettiku (NMS), ikkaratterizzat minn ipertermija, riġidità fil-muskoli, nuqqas ta' stabbiltà awtonomika, koxjenza mibdula, u livelli għoljin ta' creatine phosphokinase fis-serum ġie rrapportat li jseħħ permezz ta' paliperidone. Sinjali kliniċi oħrajn jistgħu jinkludu mijoglubinurja (rabdomajoliżi) u insuffiċjenza renali akuta. Jekk pazjent jiżviluppa sinjali jew sintomi li jindikaw l-NMS, paliperidone għandu jitwaqqaf.

#### Diskajneżja tardiva/sintomi ekstrapiramidali

Prodotti mediċinali b'karatteristiċi antagonistiċi għar-riċettur ta' dopamine ġew assoċjati mal-induzzjoni ta' diskajneżja tardiva kkaratterizzata minn ċaqliq ritmiku involontarju, l-iktar tal-ilsien u/jew tal-wiċċ. Jekk jidhru s-sinjali u s-sintomi ta' diskajneżja tardiva, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-antipsikotiċi kollha, inkluż ta' paliperidone.

Hija meħtieġa l-kawtela f'pazjenti li jkunu qed jirċievu, psikostimulanti (eż., methylphenidate) flimkien ma' paliperidone, minħabba li jistgħu jfiġġu sintomi ekstrapiramidali meta tiġi aġġustata mediċina minnhom jew it-tnejn li huma. Huwa rrakkomandat li t-twaqqif tat-trattament bl-istimulant isir bil-mod (ara sezzjoni 4.5).

#### Lewkopenija, newtrogenija, u agranuloċitozi

Każijiet ta' lewkopenija, newtrogenija, u agranuloċitozi ġew irrappurtati bi Xeplion. Agranuloċitozi ġiet irrappurtata b'mod rari hafna (< 1/10 000 pazjent) waqt sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq. Pazjenti bi storja medika ta' għadd baxx sinifikanti b'mod kliniku ta' ċelluli bojod fid-demem (WBC) jew lewkopenija/newtrogenija kkaġunata minn mediċina għandhom jiġu mmonitorjati waqt l-ewwel ftit xhur tat-terapija u għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' Xeplion mal-ewwel sinjal ta' tnaqqis sinifikanti b'mod kliniku fil-WBC fin-nuqqas ta' fatturi oħra li jistgħu jikkawżaw dan. Pazjenti b'newtrogenija sinifikanti b'mod kliniku għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għal deni jew

sintomi jew sinjali oħra ta' infezzjoni u għandhom jiġu kkurati minnufih jekk isehħu sintomi jew sinjali bħal dawn. Pazjenti b'newtopenija qawwiya (għadd assolut ta' newtrofili  $< 1 \times 10^9/L$ ) għandhom iwaqqfu Xeplion u għandu jkollhom il-WBC segwiti sakemm jirkupraw.

### Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

B'mod rari, waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrappurtati reazzjonijiet anafilattiċi f'pazjenti li qabel kienu ttolleraw risperidone mill-ħalq jew paliperidone mill-ħalq (ara t-taqsimiet 4.1 u 4.8).

Jekk isehħu reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, waqqaf l-użu ta' Xeplion; ibda miżuri ġenerali ta' sostenn kif ikun xieraq b'mod kliniku u mmonitorja l-pazjent sakemm jgħaddu s-sinjali u s-sintomi (ara sezzjoni 4.3 u 4.8).

### Iperglicemija u dijabete mellitus

Iperglicemija, dijabete mellitus, u taħrix ta' dijabete li jkun hemm diġà inkluż koma tad-dijabete u ketoacidożi, ġew irrappurtati waqt kura b'paliperidone. Monitoraġġ kliniku xieraq huwa rrikmandat skont linji gwida li qed jiġu użati għall- medicini antipsikotiċi. Pazjenti kkurati b'Xeplion għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi ta' iperglicemija (bħal polidipsja, poliurja, polifaġja u dgħufija) u pazjenti li għandhom id-dijabete mellitus għandhom jiġu mmonitorjati regolament għall-glucose li l-kontroll tiegħu jmur għall-aġħar.

### Żieda fil-piż

Żieda sinifikanti fil-piż għet irrappurtata bl-użu ta' Xeplion. Il-piż għandu jiġi mmonitorjat regolament.

### Użu f'pazjenti b'tumuri dipendenti fuq il-prolaktin

L-istudji tat-tkabbir tat-tessuti jissuġġerixxu li t-tkabbir taċ-ċelloli fit-tumuri tas-sider tal-bniedem jista' jkun stimulat mill-prolactin. Għalkemm s'issa għadha ma ntweriet l-ebda assoċjazzjoni ċara mal-għoti ta' antipsikotiċi fl-istudji kliniċi u epidemjoloġiċi, jeħtieġ li tingħata kawtela kbira f'pazjenti b'passat mediku rilevanti. Paliperidone għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'tumuri diġà eżistenti li jista' jkun jiddependi mill-prolactin.

### Ipotensjoni ortostatika

F'xi pazjenti, paliperidone jista' jinduċi ipotensjoni ortostatika minħabba l-attività tiegħu ta' mblukkar tal-alfa. Skont tagħrif miġbur minn tliet provi kkontrollati bi placebo, ta' sitt ġimgħat, b'doża fissa ta' paliperidone orali f'pilloli li jerġu l-medicina bil-mod (3, 6, 9, u 12 mg), għet irrappurtata ipotensjoni ortostatika fi 2.5% tal-individwi trattati b'paliperidone orali meta mqabbel ma' 0.8% tal-individwi ttrattati bi placebo. Xeplion għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom mard kardjovaskolari magħruf (eż. insufficjenza tal-qalb, infart mijokardjaku jew iskemija, anormalitajiet fil-konduzzjoni), mard ċerebrovaskulari, jew kundizzjonijiet li jippredisponu lill-pazjent għall-ipotensjoni (eż. id-deidratazzjoni u l-ipovolemija).

### Aċċessjonijiet

Xeplion għandu jintuża b'mod kawt f'pazjenti b'każijiet passati ta' aċċessjonijiet jew kundizzjonijiet oħra li għandhom il-potenzjal li jkabbru l-possibbiltà ta' aċċessjoni.

### Indeboliment renali

Il-konċentrazzjonijiet ta' paliperidone fil-plażma jiżdiedu f'pazjenti b'insufficjenza renali u għalhekk, jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment renali ħafif. Xeplion

mhuwiex irrakkomandat għal pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever (tneħħija tal-kreatinina < 50 mL/min) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

### Indeboliment epatiku

M'hemmx tagħrif dwar pazjenti b'indeboliment epatiku qawwi (Child-Pugh Klassi C). Hija rrakkomandata l-kawtela fl-użu ta' paliperidone f'dawn il-pazjenti.

### Pazjenti anzjani bid-dimenzja

Xeplion ma ġiex studjat f'pazjenti anzjani bid-dimenzja. Xeplion għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti anzjani bid-dimenzja b'fatturi ta' riskju ta' puplesija.

L-esperjenza minn risperidone ikkwotata hawn taħt għandha titqies valida wkoll għal paliperidone.

### *Mortalità ġenerali*

F'meta-analiżi ta' 17-il prova klinika kkontrollata, pazjenti anzjani bid-dimenzja kkurati b'antipsikotiċi atipiċi oħrajn, inkluż risperidone, aripiprazole, olanzapine, u quetiapine kellhom riskju oġhla ta' mortalità meta mqabbla ma' dawk li ħadu plaċebo. Fost dawk ikkurati b'risperidone, il-mortalità kienet 4% meta mqabbel ma' 3.1% bil-plaċebo.

### *Reazzjonijiet ċerebrovaskulari avversi*

Ġiet innotata zieda fir-riskju ta' madwar 3 darbiet aktar ta' reazzjonijiet ċerebrovaskulari avversi fi provi kliniċi randomised, ikkontrollati bi plaċebo fil-popolazzjoni bid-dimenzja b'xi antipsikotiċi atipiċi, inkluż risperidone, aripiprazole, u olanzapine. Il-mekkaniżmu għaż-żieda f'dan ir-riskju mhuwiex magħruf.

### Marda ta' Parkinson u dimenzja b'korpi Lewy

It-tobba għandhom iqisu r-riskji u l-benefiċċji meta jagħtu Xeplion lil pazjenti bil-marda ta' Parkinson jew b'Dimenzja b'Korpi Lewy (DLB) billi dawn iż-żewġ gruppi jista' jkollhom riskju oġhla tas-Sindromu Malinn Newrolettiku, kif ukoll sensitività oġhla għall-antipsikotiċi. Il-manifestazzjoni ta' din is-sensittività oġhla tista' tinkludi konfużjoni, tmewwit, instabilità fil-qagħda li twassal għal waqgħat frekwenti, flimkien ma' sintomi ekstrapiramidali.

### Prijapiżmu

Prodotti mediċinali antipsikotiċi (inkluż risperidone) li għandhom effetti ta' mblukkar alfa-adrenergiku ġew irrapportati li jikkawżaw prijapiżmu. Waqt sorveljanza wara t-tqeghid fis-suq, prijapiżmu kien irrapportat ukoll b'paliperidone orali, li huwa l-metabolit attiv ta' risperidone. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li jfittxu kura medika urgenti f'każ li l-prijapiżmu ma jitlaqx fi żmien 4 sigħat.

### Regolazzjoni tat-temperatura tal-ġisem

Tfixkil fil-hila tal-ġisem li jnaqqas it-temperatura tal-qalba tal-ġisem ġie attribwit għall-prodotti mediċinali antipsikotiċi. Għandha ssir attenzjoni xierqa meta jingħata Xeplion lil pazjenti li jkun ser ikollhom kundizzjonijiet li jistgħu jikkontribwixxu għal zieda fit-temperatura tal-qalba tal-ġisem, eż., eżerċizzju qawwi, esponiment għal sħana estrema, it-tehid fl-istess hin ma' prodotti mediċinali b'attività antikolinergika jew li jkunu soġġetti għal deidratazzjoni.

### Tromboemboliżmu fil-vini

Każijiet ta' tromboemboliżmu fil-vini (VTE) kienu rrapportati bi prodotti mediċinali antipsikotiċi. Minħabba li pazjenti kkurati b'antipsikotiċi ta' spiss ikollhom fatturi ta' riskju akkwistati għal VTE, il-fatturi ta' riskju għal VTE kollha għandhom jiġu identifikati qabel u waqt il-kura b'Xeplion u għandhom jittieħdu miżuri ta' prevenzjoni.



## Effett antiemetiku

Ġie osservat effett antiemetiku fi studji pre-kliniċi b'paliperidone. Dan l-effett, jekk iseħħ fil-bnedmin, jista' jstor is-sinjali u s-sintomi ta' doża eċċessiva b'ċerti mediċini jew ta' kundizzjonijiet bħal ostruzzjoni intestinali, is-sindromu ta' Reye u tumur fil-moħħ.

## Għoti

Għandha tingħata attenzjoni kbira biex tkun evitata injezzjoni aċċidentali ta' Xeplion f'xi vina jew arterja.

## Sindromu Intraoperattiv tal-Ħabba li Titharrek

Is-sindromu intraoperattiv tal-ħabba li titharrek (IFIS) ġie osservat waqt interventi kirurġiċi tal-kataretti f'pazjenti trattati bi prodotti mediċinali b'effett antagonista adrenergiku alfa 1a bħal Xeplion (ara sezzjoni 4.8).

IFIS jista' jżid ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet tal-għajn waqt u wara l-operazzjoni. L-użu attwali jew passat ta' prodotti mediċinali b'effett antagonista adrenergiku alfa 1a għandu jkun mgħarraf bih il-kirurgu oftalmiku qabel l-operazzjoni. Il-benefiċċju potenzjali li titwaqqaf it-terapija li timblokka ta' alfa 1 qabel il-kirurġija tal-kataretti ma ġietx stabbilita u għandha tiġi ppiżata kontra r-riskju li titwaqqaf it-terapija antipsikotika.

## Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, i.e., huwa essenzjalment mingħajr sodium.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Għandha tintuża kawtela meta Xeplion jingħata ma' mediċini li huma magħrufa li jtaqlu l-intervall QT, eż. antiarritmiċi tal-klassi IA, (eż. quinidine, disopyramide) u antiarritmiċi tal-klassi III (eż. amiodarone, sotalol), xi antistaminiċi, xi antipsikotiċi oħrajn, u xi mediċini kontra l-malarja (eż. mefloquine). Din il-lista hija indikattiva biss u mhijiex eżawrjenti.

## Il-potenzjal ta' Xeplion li jaffettwa mediċini oħrajn

Paliperidone mhuwiex mistenni li jikkawża interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament importanti ma' mediċini li huma metabolizzati bl-isozimi taċ-ċitokroma P-450.

Meta wiehed iqis l-effetti primarji fuq is-sistema ċentrali nervuża (CNS) ta' paliperidone (ara sezzjoni 4.8), Xeplion għandu jintuża b'kawtela meta jittiehed flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li għandhom azzjoni ċentrali eż. anksjolitiċi, il-biċċa l-kbira tal-antipsikotiċi, ipnotiċi, opjojdi, eċċ. jew l-alkoħol.

Paliperidone jista' jantagonizza l-effett ta' levodopa u agonisti oħrajn tad-dopamina. Jekk dan it-tehid flimkien jitqies meħtieġ, speċjalment fl-aħħar fażi tal-marda ta' Parkinson, għandha tingħata l-iktar doża baxxa effettiva ta' kull trattament.

Minħabba l-potenzjal li għandu li jinduċi l-ipotensjoni ortostatika (ara sezzjoni 4.4), jista' jiġi osservat effett kumulattiv meta Xeplion jingħata ma' aġenti terapewtiċi oħrajn li għandhom dan il-potenzjal eż. antipsikotiċi oħrajn, triċikliċi.

Għandha tintuża l-kawtela jekk paliperidone jittiehed ma' prodotti mediċinali oħrajn li huma magħrufin li jżidu l-possibbiltà ta' attakk ta' aċċessjoni (bħal, eż., phenothiazines jew butyrophenones, triċikliċi jew SSRIs, tramadol, mefloquine eċċ).

L-ġhoti ta' pilloli b'rilaxx fit-tul ta' paliperidone orali fi stadju fiss (12-il mg darba kuljum) flimkien mal-pilloli ta' rilaxx fit-tul ta' divalproex sodium (500 mg sa 2 000 mg darba kuljum) ma affettwax il-farmakokinetika tal-istat fiss ta' valproate.

Ma sar l-ebda studju dwar interazzjoni bejn Xeplion u l-lithium, madankollu, mhuwiex mistenni li jseħhu effetti farmakokinetiċi bejn dawn il-mediċini.

#### Il-potenzjal li mediċini oħrajn jaffettwaw Xeplion

Studji *in vitro* jindikaw li CYP2D6 u CYP3A4 jistgħu jkunu involuti b'mod minimu fil-metaboliżmu ta' paliperidone, iżda ma hemm l-ebda indikazzjonijiet *in vitro* jew *in vivo* li dawn l-isozimi għandhom sehem sinifikanti fil-metaboliżmu ta' paliperidone. L-ġhoti konkomitanti ta' paliperidone orali ma' paroxetine, inibitur qawwi ta' CYP2D6, ma wera l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' paliperidone.

L-ġhoti ta' paliperidone b'rilaxx fit-tul darba kuljum ma' 200 mg ta' carbamazepine darbtejn kuljum wassal għal tnaqqis ta' madwar 37% fil-medja ta' stat fiss ta'  $C_{max}$  u l-AUC ta' paliperidone. Dan it-tnaqqis huwa kkawżat fil-parti l-kbira, minn zieda ta' 35% tat-tneħħija renali ta' paliperidone aktarx minhabba l-induzzjoni ta' P-gp renali b'carbamazepine. Tnaqqis żgħir fl-ammont tas-sustanza attiva mhux mibdula li tohroġ mal-awrina jissuġġerixxi li flit kien hemm effett fuq il-metaboliżmu ta' CYP jew il-biodisponibilità ta' paliperidone waqt il-ko-amministrazzjoni b'carbamazepine. Jista' jkun hemm tnaqqis ikbar fil-koncentrazzjonijiet ta' paliperidone fil-plażma b'dozi ikbar ta' carbamazepine. Kif jibda jittiehed carbamazepine, id-doża ta' Xeplion għandha tiġi evalwata mill-ġdid u jekk hemm bżonn għandha tiżdied. Bil-maqlub, meta carbamazepine jitwaqqaf, id-doża ta' Xeplion għandha tiġi evalwata mill-ġdid u jekk hemm bżonn għandha titnaqqas.

L-ġhoti ta' doża waħda ta' pillola ta' 12-il mg ta' rilaxx fit-tul ta' paliperidone orali flimkien mal-pilloli ta' rilaxx fit-tul ta' divalproex sodium (żewġ pilloli ta' 500 mg darba kuljum) wassal għal zieda ta' madwar 50% fis- $C_{max}$  u l-AUC ta' paliperidone, aktarx minhabba ż-zieda fl-assorbiment orali. Minhabba li ma ġie osservat l-ebda effett fuq it-tneħħija sistemika, mhijiex mistennija interazzjoni sinifikanti bejn il-pilloli ta' rilaxx fit-tul ta' divalproex sodium u l-injezzjoni fil-muskolu ta' Xeplion. Din l-interazzjoni ma ġietx studjata b'Xeplion.

#### L-użu konkomitanti ta' Xeplion ma' risperidone jew ma' paliperidone mogħti mill-ħalq

Minhabba li paliperidone huwa l-metabolit attiv prinċipali ta' risperidone, għandha tintuża l-kawtela meta Xeplion jingħata flimkien ma' risperidone jew ma' paliperidone mogħti mill-ħalq għal perjodi twal ta' żmien. Id-dejta dwar is-sigurtà li tinvolvi l-użu ta' Xeplion flimkien ma' mediċini antipsikotiċi oħra hija limitata.

#### L-użu konkomitanti ta' Xeplion ma' psikostimulanti

L-użu ta' psikostimulanti (eż., methylphenidate) flimkien ma' paliperidone jista' jwassal għal sintomi ekstrapiramidali meta jkun hemm bidla fi trattament wiehed jew fit-tnejn li huma (ara sezzjoni 4.4).

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' paliperidone waqt it-tqala. Paliperidone palmitate injettat fil-muskoli u paliperidone mogħti mill-ħalq ma kinux teratoġeniċi fi studji fuq l-annimali, iżda ġew osservati forom oħra ta' tossiċità fir-riproduzzjoni (ara sezzjoni 5.3). Trabi tat-twelid esposti għal paliperidone matul it-tielet trimestru tat-tqala huma f'riskju ta' reazzjonijiet avversi inkluż sintomi ekstrapiramidali u/jew ta' rtirar li jistgħu jvarjaw fis-serjetà u f'kemm idumu wara l-ġhoti. Kien hemm rapporti ta' aġitazzjoni, ipertonja, ipotonja, roġħda, ħedla, skumdità respiratorja, jew disturb fit-tmiġh. Konsegwentament, trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni. Xeplion m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm mhuwiex strettament meħtieġ.

## Treddiġh

Paliperidone jitneħħa fil-ħalib tas-sider tant li aktarx li jaffettwa lit-trabi mredda' jekk jinghataw dozi terapewtiċi lil nisa li jkunu qegħdin ireddġu. Xeplion m'għandux jintuża waqt it-treddiġh.

## Fertilità

Ma ġewx osservati effetti rilevanti fl-istudji mhux kliniċi.

### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Paliperidone jista' jkollu influwenza żgħira jew moderata fuq il-kapaċità ta' sewqan u thaddim ta' magni minħabba l-effetti potenzjali fuq is-sistema nervuża u l-vista, bħal sedazzjoni, nġhas, sinkope, vista mċajpra (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk il-pazjenti għandhom jinghataw il-parir li ma jsuqux u ma jhaddmox magni sakemm tkun magħrufa s-suxxettibilità individwali tagħhom għal Xeplion.

### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

#### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fi provi kliniċi l-iktar reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati b'mod frekwenti kienu nuqqas ta' rġad, uġiġh ta' ras, ansjetà, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, parkinsoniżmu, żieda fil-piż, akatisja, aġitazzjoni, hedla tan-nġhas, nawsjja, stitikezza, sturdament, uġiġh muskolusketriku, takikardija, roġħda, skumdità fl-addome, rimettar, dijarea, għeja, u distonja. Minn dawn, l-akatisja u l-hedla tan-nġhas dehru li kienu relatati mad-doża.

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Dawn li li ġejjin huma kollha reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati b'paliperidone skont il-kategorija ta' frekwenza stmata minn provi kliniċi b'paliperidone palmitate. Intużaw dawn it-termini u l-frekwenzi: *komuni ħafna* ( $\geq 1/10$ ); *komuni* ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); *mħux komuni* ( $\geq 1/1\ 000$  sa  $< 1/100$ ); *rari* ( $\geq 1/10\ 000$  sa  $< 1/1\ 000$ ); *rari ħafna* ( $< 1/10\ 000$ ); u *mħux magħruf* (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Reazzjonijiet avversi				
	Frekwenza				
	Komuni Ħafna	Komuni	Mħux komuni	Rari	Mħux magħruf <sup>a</sup>
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, influwenza	pulmonite, bronkite, infezzjoni fl-apparat tan-nifs, sinožite, ċistite, infezzjoni fil-widnejn, tonsillite, infezzjoni fid-dwiefer bil-fungu, ċellulite, axxess taħt il-ġilda	infezzjoni fl-ghajnejn, akarodermatite	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demem, anemija	newtopenija, trombocitopenija, żieda fl-ghadd tal-eosinofili	agranuloċitozi
Disturbi fis-sistema immuni			sensittività eċċessiva		reazzjoni anafilattika
Disturbi fis-sistema endokrinarja		iperprolaktinemja <sup>b</sup>		tnixxija mhux f'lokha tal-ormon antidiuretiku, glukozju preżenti fl-awrina	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		ipergliċemija, żieda fil-piż, tnaqqis fil-piż, nuqqas ta' aptit	dijabete mellitus <sup>d</sup> , iperinsulinemija, żieda fl-aptit, anoreksja,	ketoaċidożi tad-dijabete, ipogliċemija,	intossikazzjoni ta' ilma

			zieda fit-trigliceridi tad-demm zieda fil-kolesterol tad-demm	polidipsja	
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	nuqqas ta' rqađ <sup>c</sup>	ađitazzjoni, depressjoni, ansjetà	disturb fl-irqad, manija, tnaqqis fil-libido, nervożismu, ħmar il-lejl	katatonja, stat ta' konfużjoni, somnambulizmu, tnaqqis kbir fl-espressjoni tal-emozzjonijiet, ma jinkisibx orgađmu	disturb fil-kwantità ta' ikel li wiehed jiekol, marbut mal-irqad
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>		parkinsoniżmu <sup>c</sup> , akatisja <sup>c</sup> , hedla tan-ghas, distonja <sup>c</sup> , sturdament, diskajneżja <sup>c</sup> , roghda, uđigh ta' ras	diskajneżja tardiva, sinkope, attività eċċessiva psikomotorja, sturdament skont il-qagħda, disturb fl-attenzjoni, disartrija, disgewżja, ipoestesija, parestesija	sindrome newrolettiku malinn, iskemija ċerebrovaskulari, ma jirrispondix għall-istimuli, tintilef minn sensik, livell dipress ta' koxjenza, konvulżjoni <sup>c</sup> , disturb fil-bilanċ, koordinazzjoni mhux normali, ras tirtogħod	koma dijabetika
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>			vista mċajpra, konguntivite, għajn xotta	glawkoma, disturb fiċ-ċaqliq tal-ghajnejn, qlib tal-ghajnejn, fotofobja, zieda fid-dmugh, iperimja fl-ghajn	sindrom tal-ħabba li titharrek (intraoperattiv)
<b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</b>			vertigo, žanżin fil-widnejn, uđigh fil-widnejn		
<b>Disturbi fil-qalb</b>		takikardija	imblokk atriwoentrikulari, disturb fil-konduzzjoni, intervall QT tal-elettrokardjogramma mtawwal, sindromu ta' takikardija tal-qagħda mal-waqqaf, bradikardija, elettrokardjogramma mhux normali, palpitazzjonijiet	fibrillazzjoni tal-atriju, aritmija tas-sinus	
<b>Disturbi vaskulari</b>		pressjoni għolja	pressjoni baxxa, pressjoni baxxa mal-waqqaf	emboliżmu fil-pulmun, trombożi fil-vini, fwawar	iskemija
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>		soghla, kongestjoni fl-imnieher	qtugh ta' nifs, uđigh fil-faringi u l-laringi, tinfađar mill-imnieher	sindrome ta' apneja waqt l-irqad, kongestjoni fil-pulmuni, kongestjoni fl-apparat respiratorju, ħsejjes ta' ċekċik fil-pulmuni, tisfir fis-sider	tehid tan-nifs mgħađđel, pulmonite minħabba għbid tal-kontenut tal-istonku man-nifs, disfonja
<b>Disturbi gastrointestinali</b>		uđigh fl-addome, rimettar, nawsjja, stitikezza, dijarea, dispepsja, uđigh fis-snien	skumdità fl-addome, gastroenterite, disfađja, nixfa fil-ħalq, gass	pankreatite, sadđa fil-musrana, ilsien minfuħ, inkontinenza tal-ippurgar, fikaloma, kejlite	iljus
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>		zieda fit-transaminases	zieda fil-gamma-glutamyltransferase, zieda fl-enzima tal-		suffeġra

			fwied		
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>			urtikarja, ħakk, raxx, alopeċja, ekżema, ġilda xotta, eritema, akne	reazzjoni fil-ġilda mill-mediċina, iperkeratozi, dermatite tas-sabborea, brija	sindrome ta' Stevens-Johnson/nekr oliži tossika tal-epidermide, anġjoedima, telf ta' kulur tal-ġilda
<b>Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>		uġigh muskoluskelettriku, uġigh fid-dahar, artralġja	zieda fil-creatine phosphokinase fid-dem, spażmi fil-muskoli, ebusija fil-ġogi, dghufija fil-muskoli	rabdomijolisi, nefha fil-ġogi	qagħda mhux normali
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>			inkontinenza tal-awrina, pollakijurja, disurja	żamma tal-awrina	
<b>Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-hlas u wara l-hlas</b>					sindrome ta' waqfien ta' mediċina li tivvizzja fit-tarbija tat-twelid (ara sezzjoni 4.6)
<b>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</b>		amenorrea	disfunzjoni erettili, disturb fl-eġakulazzjoni, disturb fil-menstrwazzjoni <sup>c</sup> , ġinekomastja, galaktorrea, funzjoni sesswali ħażina, uġigh fis-sider	prijapiżmu, skumdità fis-sider, kongestjoni fis-sider, tkabbir tas-sider, tisfija mill-vaġina	
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>		deni, astenja, għeja kbira, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni	edima fil-wiċċ, edima <sup>e</sup> , zieda fit-temperatura tal-ġisem, mixi mhux normali, uġigh fis-sider, skumdità fis-sider, telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard, ebusija	ipotermja, tkexkix ta' bard, għatx, sindrome ta' waqfien ta' mediċina li tivvizzjak, axxess fis-sit tal-injezzjoni, ċellulite fis-sit tal-injezzjoni, ċesta fis-sit tal-injezzjoni, ematoma fis-sit tal-injezzjoni	tnaqqis fit-temperatura tal-ġisem, nekrozi fis-sit tal-injezzjoni, ulċera fis-sit tal-injezzjoni
<b>Korriment, avvalenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</b>			waqgħa		

<sup>a</sup> Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hija kkwalifikata bħala "mhux magħrufa" minhabba li huma ma kinux osservati fil-provi kliniċi b'paliperidone palmitate. Huma jew ittiehdu minn rapporti spontanji wara t-tqegħid fis-suq u l-frekwenza tagħhom ma' tistax tiġi determinata, jew ittiehdu minn risperidone (kwalunkwe formulazzjoni) jew dejta minn provi kliniċi u/jew rapporti minn wara t-tqegħid fis-suq ta' paliperidone mill-halq.

<sup>b</sup> Irreferi għal 'Iperprolaktinimja' taht.

<sup>c</sup> Irreferi għal 'Sintomi ekstrapiramidali' taht.

<sup>d</sup> Fi provi kkontrollati bi placebo, dijabete mellitus kienet irrappurtata f'0.32% tal-individwi kkurati bi Xeplion meta mqabbla ma' rata ta' 0.39% fil-grupp tal-placebo. L-incidenta globali mill-provi kliniċi kollha kienet ta' 0.65% fil-individwi kollha kkurati b'Xeplion .

<sup>e</sup> **Insomnja tinkludi:** insomnja fil-bidu tal-irqad, insomnja f'nofs l-irqad; **Konvolzjoni tinkludi:** konvolzjoni grand mal; **Edima tinkludi:** edima mifruxa, edima periferali, edima bl-iffossar. **Disturb fil-menstrwazzjoni jinkludi:** dewmien biex issehh menstrwazzjoni, menstrwazzjoni irregolari, oligomenorrea.

## Effetti mhux mixtieqa osservati bil-formulazzjonijiet ta' risperidone

Paliperidone huwa l-metabolit attiv ta' risperidone, għalhekk il-profilu tar-reazzjonijiet avversi ta' dawn iż-żewġ komposti (inkluż kemm il-formulazzjonijiet mill-ħalq kif ukoll dawk minn ġol-vini) huma rilevanti wiehed għall-iehor.

## Deskrizzjoni ta' ċerti reazzjonijiet avversi

### *Reazzjoni anafilattika*

B'mod rari, ġew irrappurtati każijiet ta' reazzjoni anafilattika wara injezzjoni bi Xeplion waqt esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti li qabel kienu ttolleraw risperidone mill-ħalq jew paliperidone mill-ħalq (ara sezzjoni 4.4).

### *Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni*

L-aktar reazzjoni avversa komuni relatata mas-sit tal-injezzjoni kienet l-uġiġh. Il-parti l-kbira ta' dawn ir-reazzjonijiet ġew irrappurtati li kienu ta' severità ħafifa għal moderata. L-evalwazzjonijiet tal-individwi għall-uġiġh fis-sit tal-injezzjoni bbażati fuq skala analoga viżwali kellhom it-tendenza li jonqsu fil-frekwenza u fl-intensità maż-żmien fl-istudji kollha tal-Fażi 2 u 3 b'Xeplion. L-injezzjonijiet fid-deltoidje kienu meqjusin li jwegġġu aktar mill-injezzjonijiet fil-warrani. Reazzjonijiet oħrajn fis-sit tal-injezzjoni kienu fil-parti l-kbira ħfief fl-intensità u kienu jinkludu ebusija (komuni), ħakk (mhux komuni) u għoqiedi (rari).

### *Sintomi ekstrapiramidali (EPS - Extrapyramidal symptoms)*

EPS kienet tinkludi analiżi miġbura tal-frażijiet li ġejjin: parkinsoniżmu (jinkludi ħruġ ta' b'żieq eċċessiv, ebusija muskuloskeletrika, parkinsoniżmu, b'żieq li jnixxi mill-ħalq, riġidità b'movimenti qishom ta' rota tal-ingranagġ, bradikinesja, ipokinesja, uċuħ qishom b'maskra, ebusija fil-muskoli, askinesja, riġidità fl-għonq, riġidità fil-muskoli, mixja parkinsonjana, u rifless glabellari anormali, roġħda ta' parkinson ta' waqt il-mistrieħ), akatisja (tinkludi akatisja, irrikwitezza, iperkinjesja, u sindrome ta' sieq b'irrikwitezza), diskajnesja (diskajnesja, ġbid tal-muskoli, korejoatetozi, atetozi, u mijoklonus), distonja (tinkludi distonja, ipertonja, torċikollis, kontrazzjonijiet involontari tal-muskoli, ġbid tal-muskoli, blefarospazmu, tidwir tal-għajnejn, paralizi tal-ilsien, spażmu fil-wiċċ, spażmu fil-laringi, mijotonja, opistotonus, spażmu orofaringeali, plewrototonus, spażmu tal-ilsien, u trismus), u roġħda. Għandu jiġi nnutat li spettru usa ta' sintomi huma inklużi li mhux neċessarjament għandhom oriġini ekstrapiramidali.

### *Żieda fil-piż*

Fl-istudju ta' 13-il ġimġha li kien jinvolvi d-dożaġġ inizjali ta' 150 mg, il-proporzjon ta' individwi b'żieda mhux normali fil-piż  $\geq 7\%$  wera tendenza relatata mad-doża, b'rata ta' inċidenza ta' 5% fil-grupp tal-placebo meta mqabbla mar-rati ta' 6%, 8%, u 13% fil-gruppi ta' Xeplion 25 mg, 100 mg, u 150 mg, rispettivament.

Waqt il-perijodu ta' 33 ġimġha ta' transizzjoni/manteniment open-label tal-prova ta' prevenzjoni ta' rikorrenza fit-tul, 12% tal-individwi ttrattati b'Xeplion laħqu dan il-kriterju (żieda fil-piż ta'  $\geq 7\%$  mill-fażi *double-blind* sa tmiem il-prova); il-bidla medja (SD) fil-piż mil-linja bażi open-label kienet ta' +0.7 (4.79) kg.

### *Iperprolaktinemija*

Fi provi kliniċi, kienu osservati żidiet medji fil-prolactin tas-serum fl-individwi kemm nisa kif ukoll irġiel li ngħataw Xeplion. Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi li potenzjalment huma marbuta ma' żieda fil-prolactin (eż., amenorrea, galaktorrea, disturbi tal-menstrwazzjoni, ġinekomastija) b'mod generali f' $< 1\%$  tal-individwi.

## Effetti tal-klassi

Bl-antipsikotiċi jista' jkun hemm prolongazzjoni tal-QT, aritmiji ventrikulari (fibrillazzjoni ventrikulari, takikardja ventrikulari), mewt f'daqqa bla spjegazzjoni, attakk tal-qalb u Torsade de pointes.

Każijiet ta' tromboemboliżmu fil-vini, inklużi każijiet ta' emboliżmu fil-pulmun u każijiet ta' trombożi fil-vini fondi kienu rrapportati bi prodotti mediċinali antipsikotiċi (frekwenza mhux magħrufa).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazżjonali elenkata f'Appendiċi V.**

### **4.9 Doża eċċessiva**

#### Sintomi

B'mod ġenerali, is-sinjali u s-sintomi li wieħed jistenna huma dawk li jiġu minn esagerazzjoni tal-effetti farmakoloġiċi magħrufa ta' paliperidone, jiġifieri heċla u sedazzjoni, takikardja u ipotensjoni, prolongazzjoni tal-QT, u sintomi ekstrapiramidali. Torsade de pointes u fibrillazzjoni tal-ventrikulu ġew irrapportati f'pazjent li ngħata doża eċċessiva ta' paliperidone orali. Fil-każ ta' doża eċċessiva akuta għandha tiġi kkunsidrata l-possibbiltà tal-involviment ta' iktar minn prodott mediċinali wieħed.

#### Immaniġġjar

Meta wieħed iqis il-kura meħtieġa u l-fejqa, għandha tingħata kunsiderazzjoni għan-natura ta' rilaxx fit-tul tal-prodott mediċinali u tal-*half-life* ta' eliminazzjoni fit-tul ta' paliperidone. M'hemm antidotu speċifiku għal paliperidone. Għandhom jintużaw miżuri ġenerali ta' appoġġ. Il-passaġġ tal-arja għandu jitbattal u jinżamm miftuħ, u għandha tiġi żgurata ossiġenazzjoni u ventilazzjoni adegwata.

Il-monitoraġġ kardjovaskulari għandu jibda mill-ewwel u għandu jinkludi monitoraġġ kontinwu elettrokardjografiku għall-possibbiltà ta' aritmiji. L-ipotensjoni u l-kollass ċirkolatorju għandhom jiġu kkurati b'miżuri xierqa bħal fluwidu fil-vina u/jew sustanzi simpatomimetiki. Fil-każ ta' sintomi ekstrapiramidali qawwija, għandhom jingħataw sustanzi antikolinergiki. Għandu jkun hemm superviżjoni u monitoraġġ stretti sakemm il-pazjent jistejjer.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Psikolettiċi, antipsikotiċi oħrajn. Kodiċi ATC: N05AX13

Xeplion fih taħlita raċemika ta' (+)- u (-)-paliperidone.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Paliperidone huwa sustanza li timblokka b'mod selettiv l-effetti monoamini, li l-karatteristiċi farmakoloġiċi tiegħu huma differenti minn dawk ta' newrolettiċi tradizzjonali. Paliperidone jeħel b'mod qawwi mar-riċetturi ta' 5-HT<sub>2</sub> serotonergiki u D<sub>2</sub> dopaminergiki. Paliperidone jimblokka wkoll riċetturi alfa 1-adrenergiki u jimblokka inqas riċetturi istaminergiki H<sub>1</sub> u adrenergiki alfa 2. L-attività farmakoloġika ta' enantiomeri (+)- u (-)- ta' paliperidone hija simili mill-aspetti kemm kwalitattivi kif ukoll kwantitattivi.

Paliperidone mhux marbut ma' riċetturi kolinergiki. Għalkemm paliperidone huwa antagonista D<sub>2</sub> qawwi, li hu maħsub li jtaffi s-sintomi pożittivi tal-iskizofrenja, jikkawża inqas katalessi u jnaqqas il-funzjonijiet motorji inqas meta mqabbel ma' newtrolettiċi tradizzjonali. Il-ħila li jiddomina l-

antagonizmu b' mod ċentrali tas-serotonin jista' jnaqqas it-tendenza ta' paliperidone li jikkawża l-effetti ekstrapiramidali.

### Effikaċja klinika

#### *Trattament akut tal-iskizofrenija*

L-effikaċja ta' Xeplion fit-trattament akut tal-iskizofrenija kienet stabbilita f'erba' provi fuq żmien qasir (wieċed ta' 9 ġimgħat u tlieta ta' 13-il ġimgħa) *double-blind*, randomised, ikkontrollati bi placebo, b'doża fissa fuq pazjenti adulti ġo sptar b'rikaduta akuta li ssodisfaw il-kriterji DSM-IV għall-iskizofrenija. Id-doži fissi ta' Xeplion f'dawn l-istudji ngħataw fl-1, fit-8 u s-36 jum fl-istudju ta' 9 ġimgħat, u fl-64 jum ukoll fl-istudji fuq 13-il ġimgħa. Ma kienx hemm bżonn ta' supplimenti antipsikotiċi orali oħrajn waqt it-trattament akut tal-iskizofrenija b' Xeplion. Il-kejl aħhari primarju ta' effiċjenza kien iddefinit bħala t-tnaqqis fil-puntegġi totali tal-Iskala tas-Sindromi Pożittivi u Negattivi (PANSS) kif muri fit-tabella li ġejja. Il-PANSS huwa inventarju vvalidat ta' diversi aspetti kompost minn hames fatturi għall-evalwazzjoni ta' sintomi pożittivi, sintomi negattivi, hsbijiet disorganizzati, ostilità mhux ikkontrollata/eċitament u ansjetà/depressjoni. Il-funzjonament kien evalwat permezz tal-iskala tal-Imġiba Personali u Soċjali (PSP). Il-PSP hija skala nominali validata minn tobba li tkejjel il-funzjonament personali u soċjali f'erba' oqsma: attivitajiet soċjali utli (xogħol u studju), relazzjonijiet personali u soċjali, kura personali u mġiba inkwjetanti u aggressiva.

Fi studju ta' 13-il ġimgħa (n = 636) li kien iqabbel tliet doži fissi ta' Xeplion (injezzjoni fid-deltoid ta' doża inizjali ta' 150 mg segwita minn tliet doži fil-warrani jew fid-deltoid ta' 25 mg/4 ġimgħat, 100 mg/4 ġimgħat jew 150 mg/4 ġimgħat) mal-placebo, it-tliet doži kollha ta' Xeplion kienu aqwa mill-placebo fit-titjib tal-puntegġ totali tal-PANSS. F'dan l-istudju, kemm il-grupp ta' 100 mg/4 ġimgħat u dak ta' 150 mg /4 ġimgħat, iżda mhux il-grupp ta' 25 mg/4 ġimgħat, urew superjorità statistika għall-placebo għall-puntegġ tal-PSP. Dawn ir-riżultati jappoġġjaw l-effikaċja matul iż-żmien kollu tat-trattament u titjib fil-PANSS u kienu osservati sa mir-4 jum b'distinzzjoni sinifikanti mill-placebo fil-grupp ta' 25 mg u ta' 150 mg ta' Xeplion mat-8 jum.

Ir-riżultati tal-istudji l-oħrajn taw riżultati statistikament sinifikanti favur Xeplion, hliet għad-doża ta' 50 mg fi studju wieċed (ara t-tabella hawn taħt).

Skala ta' Sindromi Pożittivi u Negattivi għall-Iskizofrenija (PANSS) Puntegġ Totali – Bidla mil-Linja Bażi sal-Punt Finali-LOCF għall-istudji R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 u R092670-PSY-3007: Sett ta' Analizi tal-Effikaċja Primarja					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>	n = 160	n = 155		n = 161	N = 160
Linja bażi medja (SD)	86.8 (10.31)	86.9 (11.99)		86.2 (10.77)	88.4 (11.70)
Bidla medja (SD)	-2.9 (19.26)	-8.0 (19.90)	--	-11.6 (17.63)	-13.2 (18.48)
Valur-P (vs. Placebo)	--	0.034		< 0.001	< 0.001
<b>R092670-PSY-3003</b>	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Linja bażi medja (SD)	92.4 (12.55)		89.9 (10.78)	90.1 (11.66)	92.2 (11.72)
Bidla medja (SD)	-4.1 (21.01)	--	-7.9 (18.71)	-11.0 (19.06)	-5.5 (19.78)
Valur-P (vs. Placebo)	--		0.193	0.019	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Linja bażi medja (SD)	90.7 (12.22)	90.7 (12.25)	91.2 (12.02)	90.8 (11.70)	
Bidla medja (SD)	-7.0 (20.07)	-13.6 (21.45)	-13.2 (20.14)	-16.1 (20.36)	--
Valur-P (vs. Placebo)	--	0.015	0.017	< 0.001	
<b>R092670-SCH-201</b>	n = 66		n = 63	n = 68	
Linja bażi medja (SD)	87.8 (13.90)		88.0 (12.39)	85.2 (11.09)	
Bidla medja (SD)	6.2 (18.25)	--	-5.2 (21.52)	-7.8 (19.40)	--
Valur-P (vs. Placebo)	--		0.001	< 0.0001	

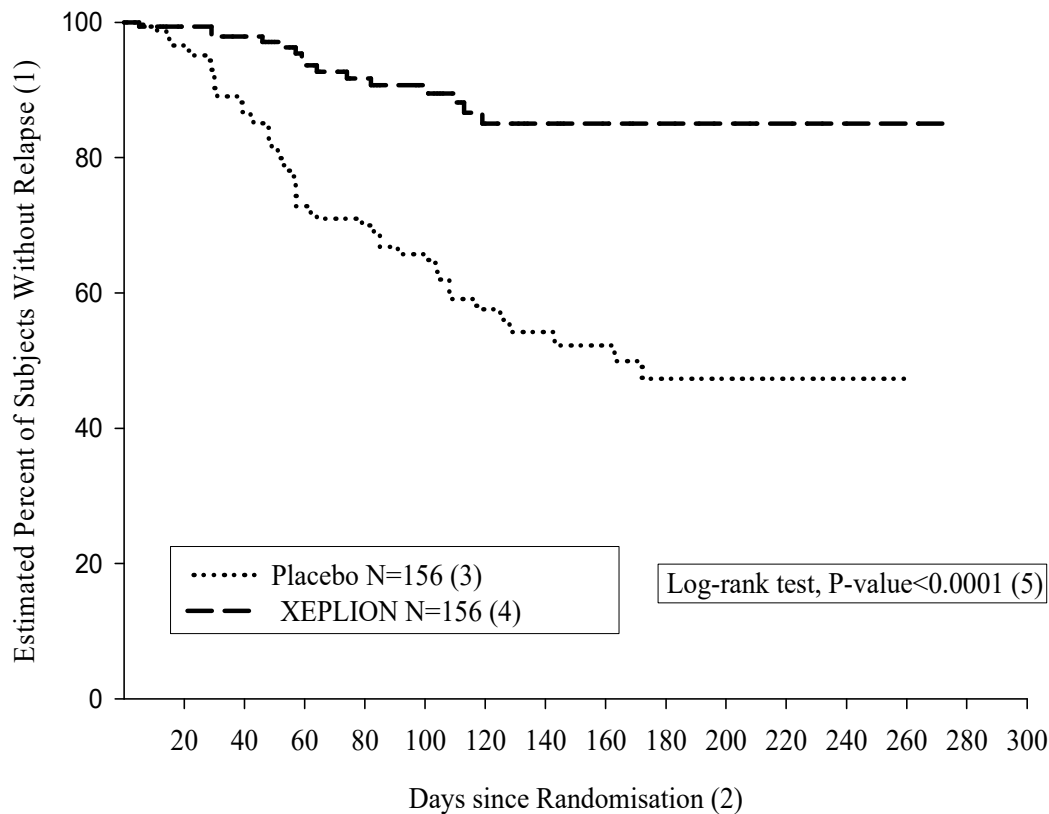
\* Għall-Istudju R092670-PSY-3007 ingħatat doża inizjali ta' 150 mg lill-individwi kollha fil-gruppi tat-trattament b'Xeplion f'Jum 1 segwita mid-doża assenjata wara.

Nota: Bidla negattiva fil-puntegġ tindika titjib.



### Żamma tal-kontroll tas-sintomi u ttardjar tar-rikaduta tal-iskizofrenija

L-effikaċja ta' Xeplion fiż-żamma tal-kontroll tas-sintomi u l-ittardjar tar-rikaduta tal-iskizofrenija kienet stabbilita fi studju fuq żmien itwal, *double-blind*, ikkontrollat mill-plaċebo, b'doża flessibbli li kien jinvolvi 849 individwu adult mhux anzjani li kienu jissodisfaw il-kriterji DSM-IV għall-iskizofrenija. Dan l-istudju kien jinkludi trattament akut open-label ta' 33 ġimgħa u fażi ta' stabbilizzazzjoni, fażi randomised, *double-blind* u kkontrollata bil-plaċebo għall-osservazzjoni ta' rikaduti, u perijodu ta' estensjoni ta' 52 ġimgħa open-label. F'dan l-istudju, id-doża ta' Xeplion kienu jinkludu 25, 50, 75, u 100 mg mogħtija kull xahar; id-doża ta' 75 mg kienet permessa biss fl-estensjoni open-label ta' 52 ġimgħa. Fil-bidu l-individwi ngħataw doži flessibbli (25-100 mg) ta' Xeplion matul perijodu ta' transizzjoni ta' 9 ġimgħat, segwit minn perijodu ta' manteniment ta' 24 ġimgħa, fejn l-individwi kienu meħtieġa li jkollhom punteġġ tal-PANSS ta'  $\leq 75$ . L-aġġustamenti fid-doži kienu permessi biss fl-ewwel 12-il ġimgħa tal-perijodu ta' manteniment. Total ta' 410 pazjenti stabbilizzati ntgħażlu b'mod randomised għal Xeplion (tul medjan ta' 171 jum [medda jum 1 sa 407 ijiem]) jew għal plaċebo (tul medjan ta' 105 jum [medda 8 ijiem sa 441 jum]) sakemm kellhom rikaduta tas-sintomi tal-iskizofrenija fil-fażi *double-blind* ta' tul varjabbli. Il-prova twaqqfet kmieni għal raġunijiet ta' effikaċja minħabba li kien osservat żmien itwal b'mod sinifikanti għar-rikaduta ( $p < 0.0001$ , Figura 1) f'pazjenti kkurati b'Xeplion meta mqabbel mal-plaċebo (proporzjon ta' periklu = 4.32; 95% CI: 2.4-7.7).



**Figura 1:** Ċart Kaplan-Meier taż-Żmien sar-Rikaduta – Analizi Interim (Sett ta' Analizi Intenzjoni-biex-Tikkura)

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini nehħiet l-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bi Xeplion fis-subsettijiet kollha tal-popolazzjoni pedjatrika bi skizofrenija. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment u distribuzzjoni

Paliperidone palmitate huwa l-mediċina mhux attiva palmitate ester ta' paliperidone. Minhabba s-solubilità baxxa hafna tiegħu fl-ilma, paliperidone palmitate jinhall bil-mod wara li jiġi injettat fil-muskolu qabel jiġi idrolizzat għal paliperidone u assorbit fiċ-ċirkolazzjoni sistemika. Wara doża waħda fil-muskolu, il-koncentrazzjonijiet ta' paliperidone fil-plażma jtilgħu bil-mod sakemm jilhqqu koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma b' $T_{max}$  medjan ta' 13-il jum. Ir-rilaxx tas-sustanza attiva jibda sa mill-ewwel jum u jidm għal mill-inqas 4 xhur.

Wara injezzjoni ta' dozi singoli (25-150 mg) fil-muskolu, fl-ispalla ġie osservat  $C_{max}$  b' medja ta' 28% oghla meta mqabbel ma' injezzjoni fil-muskolu tal-warrani. Iż-żewġ injezzjonijiet inizjali għol-muskolu tad-deltoid ta' 150 mg fl-ewwel jum u 100 mg fit-8 jum jgħinu sabiex jinkisbu koncentrazzjonijiet terapewtiċi malajr. Il-profil ta' rilaxx u l-iskema ta' dożar ta' Xeplion tirriżulta f' koncentrazzjonijiet terapewtiċi sostnuti. L-esponiment totali ta' paliperidone wara l-għoti ta' Xeplion kien proporzjonali mad-doża fuq firxa ta' dozi bejn il-25 u l-150 mg, u inqas minn proporzjonali mad-doża għas- $C_{max}$  fil-każ ta' dozi li jaqbzu l-50 mg. Il-proporzjon medju bejn l-ogħla u l-anqas koncentrazzjonijiet fl-istat fess għal doża ta' Xeplion ta' 100 mg kien ta' 1.8 wara l-għoti fil-warrani u ta' 2.2 wara l-għoti fid-deltoid. Il-*half-life* apparenti medjana ta' paliperidone wara l-għoti ta' Xeplion fil-medda ta' dozi ta' 25-150 mg kienet tvarja bejn 25 u 49 jum.

Il-bijodisponibilità assoluta ta' paliperidone palmitate wara l-għoti ta' Xeplion hija ta' 100%.

Wara l-għoti ta' paliperidone palmitate, l-enantiomeri (+) u (-) ta' paliperidone jinbidlu bejniethom, filwaqt li jilhqqu proporzjon AUC (+) għal (-) ta' madwar 1.6-1.8.

L-irbit mal-proteina tal-plażma ta' paliperidone raċemiku huwa ta' 74%.

### Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Ġimgha wara l-amministrazzjoni ta' doża waħda orali ta' 1 mg,  $^{14}C$ -paliperidone li jerhi l-mediċina b' mod immedjat, 59% tad-doża tneħhiet bla bdil mal-awrina, li jindika li paliperidone ma jiġix metabolizzat b' mod estensiv mill-fwied. Bejn wieħed u ieħor 80% tar-radjuattività li giet amministrata ngabret mill-awrina u 11% fl-ippurgar. Ġew identifikati erba' mogħdijiet metabolici *in vivo*, li l-ebda waħda minnhom ma kienet twassal għal iktar minn 6.5% tad-doża: dealkilazzjoni, idroksilazzjoni, deidroġenazzjoni, u xizzjoni tal-benzisoxazole. Għalkemm studji *in vitro* jissuggerixxu li CYP2D6 u CYP3A4 għandhom sehem fil-metaboliżmu ta' paliperidone, m'hemmx evidenza *in vivo* li dawn l-izozimi għandhom sehem sinifikanti fil-metaboliżmu ta' paliperidone. Diversi analizijiet tal-karatteristiċi farmakokinetiċi fil-popolazzjoni ma wrew l-ebda differenza fit-tneħhija apparenti ta' paliperidone wara l-amministrazzjoni ta' paliperidone orali bejn metabolizzaturi estensivi u metabolizzaturi dgħajfa ta' sustrati ta' CYP2D6. Studji *in vitro* fil-mikrożomi tal-fwied tal-bnedmin urew li paliperidone ma jinibixxix b' mod sostanzjali l-metaboliżmu ta' prodotti mediċinali metabolizzati bl-izozimi taċ-ċitokroma P450, inklużi CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, u CYP3A5.

Studji *in vitro* urew li paliperidone huwa sustrat ta' P-gp u inibitur dgħajjed ta' P-gp f' koncentrazzjonijiet għoljin. M'hemmx tagħrif *in vivo* disponibbli u r-rilevanza klinika mhijiex magħrufa.

### Injezzjoni ta' paliperidone palmitate b'azzjoni fit-tul meta mqabbla ma' paliperidone orali b'rilaxx fit-tul

Xeplion huwa maħsub sabiex iwassal paliperidone fuq perijodu ta' kull xahar filwaqt li paliperidone orali b'rilaxx fit-tul jingħata kuljum. Il-kors inizjali għal Xeplion (150 mg/100 mg fil-muskolu tad-deltoid f'jum 1/jum 8) kien maħsub sabiex jinkisbu malajr il-koncentrazzjonijiet ta' paliperidone fi stat fess meta tinbeda l-kura mingħajr l-użu ta' supplimenti orali.

B'mod ġenerali, il-livelli globali tal-plażma fil-bidu b'Xeplion kienu jaqgħu fil-medda ta' esponiment osservata b'paliperidone orali ta' 6-12 mg b'rilaxx fit-tul. L-użu tal-kors inizjali b'Xeplion kien iħalli lill-pazjenti jibqgħu f'din il-medda ta' esponiment ta' paliperidone orali ta' 6-12 mg b'rilaxx fit-tul anki fil-ġranet ta' koncentrazzjoni minima ta' qabel id-doża (jum 8 u jum 36). Minħabba d-differenza fil-profilu farmakokinetiċi medjani bejn iż-żewġ prodotti mediċinali, għandha tintuża kawtela meta jsir paragon dirett bejn il-karatteristiċi farmakokinetiċi tagħhom.

### Indeboliment epatiku

Paliperidone mhuwiex metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied. Għalkemm Xeplion ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku, m'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doži f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif sa moderat. Fi studju b'paliperidone orali f'individwi b'indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh Klassi B), il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' paliperidone ħieles kienu simili għal dawk ta' individwi f'saħħithom. Ma sarx studju dwar paliperidone fuq pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

### Indeboliment renali

Id-dispożizzjoni ta' doża waħda orali ta' pillola paliperidone 3 mg b'rilaxx fit-tul ġiet studjata f'individwi bi gradi differenti ta' funzjoni renali. L-eliminazzjoni ta' paliperidone naqset aktar ma naqset l-istima tat-tneħħija tal-kreatinina. It-tneħħija totali ta' paliperidone naqset b'medja ta' 32% f'individwi b'indeboliment ħafif tal-funzjoni renali (CrCl = 50 sa < 80 mL/min), b'64% f'indeboliment moderat (CrCl = 30 sa < 50 mL/min), u 71% f'indeboliment sever (CrCl = 10 sa < 30 mL/min), li jikkorrispondi għal żieda medja fl-esponiment ( $AUC_{inf}$ ) ta' 1.5, 2.6, u 4.8 darbiet, rispettivament, meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom. Skont għadd żgħir ta' osservazzjonijiet b'Xeplion f'individwi b'indeboliment renali ħafif u simulazzjonijiet farmakokinetiċi, hija rrakkomandata doża mnaqqsa (ara sezzjoni 4.2).

### Anzjani

Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni ma wriet l-ebda evidenza ta' differenzi farmakokinetiċi marbuta mal-età.

### Indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI)/piż tal-ġisem

Studji farmakokinetiċi b'paliperidone palmitate urew konċentrazzjonijiet kemmxejn aktar baxxi ta' paliperidone fil-plażma f'pazjenti li għandhom piż żejjed jew obeżità meta mqabbla ma' pazjenti b'piż normali (ara sezzjoni 4.2).

### Razza

Analizi tad-dejta dwar il-farmakokinetika tal-popolazzjoni minn studji b'paliperidone orali ma uriet l-ebda evidenza ta' differenzi marbuta mar-razza fil-farmakokinetika ta' paliperidone wara l-amministrazzjoni ta' Xeplion.

### Sess

Ma kien hemm l-ebda differenza klinika sinifikanti bejn in-nisa u l-irġiel.

### Tipjip

Fuq il-baži ta' studji *in vitro* li użaw enzimi tal-fwied uman, paliperidone mhux sustrat għal CYP1A2; għalhekk, it-tipjip mhux suppost li jkollu effett fuq il-farmakokinetika ta' paliperidone. L-effett tat-tipjip fuq il-farmakokinetika ta' paliperidone ma ġiex studjat bi Xeplion. Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni bbażata fuq dejta dwar pilloli orali ta' paliperidone b'rilaxx fit-tul uriet esponiment

kemmxejn inqas għal paliperidone f' min ipejje meta mqabbla ma' min ma jpejjix. Id-differenza aktarx li ma jkollhiex rilevanza klinika.

### **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Studji tossikologiċi b' doża ripetuta ta' paliperidone palmitate injettat fil-muskolu (il-formulazzjoni ta' xahar) u paliperidone mogħti mill-ħalq fuq il-far u l-kelb wrew b' mod ewlieni effetti farmakologiċi, bħal sedazzjoni u effetti medjati mill-prolactin fuq il-glandoli mammarji u l-ġenitali. L-annimali li ġew ikkurati b' paliperidone palmitate kellhom reazzjoni ta' infjammazzjoni fis-sit ta' fejn ingħatat l-injezzjoni fil-muskolu. Xi drabi seħhet formazzjoni ta' axcess.

Fi studji dwar ir-riproduzzjoni fil-far fejn intuża risperidone orali, li jiġi konvertit b' mod estensiv għal paliperidone fil-firien u l-bnedmin, deheru effetti avversi fuq it-tnaqqis fil-piż tat-twelid u s-sopravvivenza tal-frieħ. Ma ġewx osservati embrijotossicità jew malformazzjonijiet wara l-ġhoti ta' paliperidone palmitate fil-muskolu lil firien tqal sal-ogħla doża (160 mg/kg/kuljum) li tikkorrispondi għal 4.1 drabi l-livell ta' espożizzjoni fil-bnedmin bid-doża massima rakkomandata ta' 150 mg. Meta ngħataw antagonisti oħrajn tad-dopamina lil annimali tqal, dawn kellhom effetti negattivi fuq it-tagħlim u l-iżvilupp motorju tal-frieħ.

Paliperidone palmitate u paliperidone ma kinux ġenotossiċi. Fi studji dwar il-karċinogeniċità orali ta' risperidone fil-firien u l-ġrieden, deheru żidiet fl-adenomi tal-glandoli pitwitarji (fil-ġurdien), adenomi endokrinali fil-frixa (fil-far) u adenomi tal-glandoli mammarji (fiż-żewġ speċi). Il-potenzjal karċinogeniku ta' paliperidone palmitate injettat fil-muskoli ġie evalwat fil-firien. Kien hemm żieda statistikament rilevanti fl-adenokarċinomi tal-glandoli mammarji tal-firien nisa b' 10, 30 u 60 mg/kg/xahar. Il-firien maskili urew żieda statistikament rilevanti fl-adenomi u l-karċinomi tal-glandoli mammarji bi 30 u 60 mg/kg/xahar li huwa 1.2 u 2.2 darbiet il-livell ta' esponiment bid-doża massima ta' 150 mg rakkomandata fil-bnedmin. Dawn it-tumuri jistgħu jkunu marbuta ma' antagoniżmu tad-dopamina D2 fit-tul u iperprolaktinemija. Mhijiex magħrufa r-rilevanza ta' dawn l-osservazzjonijiet ta' tumuri f'annimal gerriema għar-riskju għall-bnedmin.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Polysorbate 20  
Polyethylene glycol 4 000  
Citric acid monohydrate  
Disodium hydrogen phosphate anhydrous  
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate  
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-PH)  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

## 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

### 25 mg

Suspensjoni ta' 0.25 mL f' siringa mimlija għal-lest (cyclic-olefin-copolymer) bi planger li jinżel u jitla', 'backstop', u tapp fit-tarf (lastku bromobutyl) b'labra ta' pulzier u nofs (1 ½ pulzier), ta' ħxuna 22G (0.72 mm x 38.1 mm) u b'labra ta' pulzier (1 pulzier), ta' ħxuna 23G (0.64 mm x 25.4 mm).

### 50 mg

Suspensjoni ta' 0.5 mL f' siringa mimlija għal-lest (cyclic-olefin-copolymer) bi planger li jinżel u jitla', 'backstop', u tapp fit-tarf (lastku bromobutyl) b'labra ta' pulzier u nofs (1 ½ pulzier), ta' ħxuna 22G (0.72 mm x 38.1 mm) u b'labra ta' pulzier (1 pulzier), ta' ħxuna 23G (0.64 mm x 25.4 mm).

### 75 mg

Suspensjoni ta' 0.75 mL f' siringa mimlija għal-lest (cyclic-olefin-copolymer) bi planger li jinżel u jitla', 'backstop', u tapp fit-tarf (lastku bromobutyl) b'labra ta' pulzier u nofs (1 ½ pulzier), ta' ħxuna 22G (0.72 mm x 38.1 mm) u b'labra ta' pulzier (1 pulzier), ta' ħxuna 23G (0.64 mm x 25.4 mm).

### 100 mg

Suspensjoni ta' 1 mL f' siringa mimlija għal-lest (cyclic-olefin-copolymer) bi planger li jinżel u jitla', 'backstop', u tapp fit-tarf (lastku bromobutyl) b'labra ta' pulzier u nofs (1 ½ pulzier), ta' ħxuna 22G (0.72 mm x 38.1 mm) u b'labra ta' pulzier (1 pulzier), ta' ħxuna 23G (0.64 mm x 25.4 mm).

### 150 mg

Suspensjoni ta' 1.5 mL f' siringa mimlija għal-lest (cyclic-olefin-copolymer) bi planger li jinżel u jitla', 'backstop', u tapp fit-tarf (lastku bromobutyl) b'labra ta' pulzier u nofs (1 ½ pulzier), ta' ħxuna 22G (0.72 mm x 38.1 mm) u b'labra ta' pulzier (1 pulzier), ta' ħxuna 23G (0.64 mm x 25.4 mm).

Daqsijiet tal-pakkett:

Il-pakkett fih siringa mimlija għal-lest u 2 labriet.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali.

## 7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

## 8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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 TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 04 ta' Marzu 2011  
Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Diċembru 2015

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xeplion 150 mg u Xeplion 100 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-medicina bil-mod

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 156 mg ta' paliperidone palmitate f' 1 mL ekwivalenti għal 100 mg paliperidone.

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 234 mg ta' paliperidone palmitate f' 1.5 mL ekwivalenti għal 150 mg paliperidone.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Suspensjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-injezzjoni.

Is-suspensjoni hija bajda jew bajda tagħti fl-isfar. Is-suspensjoni għandha pH newtrali (madwar 7.0).

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Xeplion huwa indikat għall-kura ta' manteniment tal-iskizofrenija f' pazjenti adulti stabbilizzati fuq paliperidone jew risperidone.

F'ċerti pazjenti adulti bi skizofrenija u li qabel jkunu wiegħbu għal paliperidone orali jew risperidone, Xeplion jista' jintuża mingħajr stabbilizzazzjoni b'kura orali minn qabel jekk is-sintomi psikotiċi huma ħfief sa moderati u hemm bżonn ta' kura b'injezzjoni b'azzjoni fit-tul.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

Huwa rakkomandat li Xeplion jinbeda b' doża ta' 150 mg fl-ewwel jum tat-trattament u 100 mg gimgħa wara (it-8 jum), it-tnejn mogħtija fil-muskolu tad-deltoidje (l-ispalla) sabiex jinkisbu koncentrazzjonijiet terapewtiċi f'ħin qasir (ara sezzjoni 5.2). It-tielet doża għandha tingħata xahar wara t-tieni doża tal-bidu. Id-doża rakkomandata ta' manteniment ta' kull xahar hija ta' 75 mg; uħud mill-pazjenti jistgħu jibbenefikaw minn doži aktar baxxi jew għoljin fil-medda rakkomandata ta' 25 sa 150 mg skont it-tollerabbiltà individwali u/jew l-effikaċja fil-pazjent. Pazjenti li għandhom piż eċċessiv jew obeżità jistgħu jeħtieġu doži fil-medda l-għolja (ara sezzjoni 5.2). Wara t-tieni doża tal-bidu, id-doži ta' manteniment ta' kull xahar jistgħu jingħataw fil-muskoli tad-deltoidje jew tal-warrani.

Jista' jsir aġġustament tad-doża ta' manteniment kull xahar. Meta jsiru dawn l-aġġustamenti tad-doża, il-karatteristiċi ta' rilaxx fit-tul ta' Xeplion għandhom jiġu kkunsidrati (ara sezzjoni 5.2), minħabba li l-effett sħiħ tad-doži ta' manteniment jista' ma jkunx evidenti għal bosta xhur.

*Qlib minn paliperidone orali li jerhi l-medicina bil-mod jew risperidone orali għal Xeplion*  
Xeplion għandu jinbeda kif deskritt fil-bidu ta' sezzjoni 4.2 fuq. Matul it-trattament ta' manteniment ta' kull xahar bi Xeplion, il-pazjenti li qabel ikunu ġew stabilizzati fuq doži differenti ta' pilloli ta' paliperidone li jerħu l-medicina bil-mod jistgħu jiksbu esponiment simili ta' paliperidone fl-istat fiss permezz ta' injezzjoni. Id-doži ta' manteniment ta' Xeplion li huma meħtieġa biex jinkiseb esponiment simili fl-istat fiss qed jintwerew kif ġej:

<b>Doži tal-pilloli ta' paliperidone li jerhu l-mediċina bil-mod u Xeplion mehtieg' biex jinkiseb esponiment simili ta' paliperidone fl-istat fiss waqt trattament ta' manteniment</b>	
<b>Id-doża preċedenti tal-pilloli ta' paliperidone li jerhu l-mediċina bil-mod</b>	<b>Injezzjoni ta' Xeplion</b>
3 mg kuljum	25-50 mg kull xahar
6 mg kuljum	75 mg kull xahar
9 mg kuljum	100 mg kull xahar
12-il mg kuljum	150 mg kull xahar

Paliperidone orali jew risperidone orali preċedenti jistgħu jitwaqqfu hekk kif jinbeda t-trattament b'Xeplion. Xi pazjenti jistgħu jibbenefikaw minn twaqqif bil-mod il-mod. Xi pazjenti li jkunu qed jaqilbu minn doži oġhla ta' paliperidone mill-ħalq (eż., 9-12-il mg kuljum) għal injezzjonijiet gluteali bi Xeplion jista' jkollhom esponiment fil-plażma inqas waqt l-ewwel 6 xhur wara l-bidla. Għalhekk, b'mod alternattiv, jista' jitqies li wieħed jagħti injezzjonijiet fil-muskolu deltojd għall-ewwel 6 xhur.

*Qlib minn injezzjoni ta' risperidone b'azzjoni fit-tul għal Xeplion*

Meta l-pazjenti jinqalbu minn injezzjoni ta' risperidone b'azzjoni fit-tul, il-kura b'Xeplion għandha tinbeda minflok l-injezzjoni skedata li jkun imiss. Imbagħad Xeplion għandu jitkompla f'intervalli ta' xahar. Il-kors ta' dożaġġ inizjali ta' ġimgħa waħda inklużi l-injezzjonijiet ġol-muskoli (ġurnata 1 u 8 rispettivament) kif deskritt fis-sezzjoni 4.2 hawn fuq, mhuwiex mehtieg'. Il-pazjenti li jkunu stabbilizzati minn qabel fuq doži differenti ta' injezzjoni ta' risperidone b'azzjoni fit-tul jistgħu jiksibu esponiment ta' stat fiss simili waqt it-trattament ta' manteniment b'doži ta' Xeplion kull xahar skont dan li ġej:

<b>Doži ta' injezzjoni ta' risperidone b'azzjoni fit-tul u Xeplion mehtieg' sabiex jinkiseb esponiment simili ta' paliperidone fi stat fiss</b>	
<b>Doża preċedenti ta' injezzjoni ta' risperidone b'azzjoni fit-tul</b>	<b>Injezzjoni ta' Xeplion</b>
25 mg kull ġimgħatejn	50 mg kull xahar
37.5 mg kull ġimgħatejn	75 mg kull xahar
50 mg kull ġimgħatejn	100 mg kull xahar

It-twaqqif ta' prodotti mediċinali antipsikotiċi oħrajn għandu jseħħ skont l-informazzjoni xierqa ta' kif jiġi preskritt il-prodott. Jekk Xeplion jitwaqqaf, għandhom jiġu kkunsidrati l-karatteristiċi ta' rilaxx fit-tul tiegħu. Il-ħtieġa li titkompla l-mediċina eżistenti għas-sintomi ekstrapiramidali (EPS) għandha tiġi evalwata minn żmien għal żmien.

Doži maqbuża

*L-evitar ta' doži maqbuża*

Huwa rakkomandat li t-tieni doża inizjali ta' Xeplion tingħata ġimgħa wara l-ewwel doża. Biex ikun evitat li tinqabeż xi doża, il-pazjenti jistgħu jingħataw it-tieni doża erbat ijiem qabel jew erbat ijiem wara l-perijodu ta' ġimgħa (it-8 jum). Bl-istess mod, huwa rakkomandat li t-tielet injezzjoni u dawk ta' wara l-kors inizjali jingħataw kull xahar. Biex ikun evitat li tinqabeż id-doża ta' kull xahar, il-pazjenti jistgħu jingħataw l-injezzjoni sa 7 ijiem qabel jew wara l-perijodu ta' xahar.

Jekk tinqabeż id-data li jkun imiss għat-tieni injezzjoni ta' Xeplion (it-8 jum ± erbat ijiem), il-bidu mill-ġdid irrakkomandat jiddependi mit-tul ta' żmien li jkun għadda mill-ewwel injezzjoni li jkun ingħata l-pazjent.

*It-tieni doża inizjali maqbuża (< 4 ġimgħat mill-ewwel injezzjoni)*

Jekk ikunu għaddew inqas minn 4 ġimgħat mill-ewwel injezzjoni, allura l-pazjent għandu jingħata t-tieni injezzjoni ta' 100 mg fil-muskolu tad-deltoid mill-aktar fis possibbli. It-tielet injezzjoni ta' 75 mg ta' Xeplion fil-muskoli tad-deltoid jew tal-warrani għandha tingħata 5 ġimgħat wara l-ewwel injezzjoni (irrispettivament minn meta ssir it-tieni injezzjoni). Iċ-ċiklu normali ta' kull xahar tal-injezzjonijiet fil-muskolu tad-deltoid jew tal-warrani ta' 25 mg sa 150 mg ibbażat fuq it-tollerabbiltà individwali tal-pazjent u/jew l-effikaċja għandu jkun segwit minn hemm 'il quddiem.



*It-tieni doża inizjali maqbuża (4-7 ġimgħat mill-ewwel injezzjoni)*

Jekk ikunu għaddew minn 4 sa 7 ġimgħat mill-ewwel injezzjoni ta' Xeplion, erga' ibda d-dożar b'zewġ injezzjonijiet ta' 100 mg kif ġej:

1. injezzjoni fid-deltojde mill-aktar fis possibbli
2. injezzjoni oħra fid-deltojde ġimgħa wara
3. kompli ċ-ċiklu normali ta' kull xahar tal-injezzjonijiet fil-muskolu tad-deltojde jew fil-warrani ta' 25 mg sa 150 mg fuq il-baži tat-tollerabbiltà individwali tal-pazjent u/jew l-effikaċja.

*It-tieni doża inizjali maqbuża (> 7 ġimgħat mill-ewwel injezzjoni)*

Jekk ikunu għaddew aktar minn 7 ġimgħat mill-ewwel injezzjoni ta' Xeplion, ibda d-dożar kif deskritt għall-bidu rrakkomandat ta' Xeplion hawn fuq.

*Doża ta' manteniment ta' kull xahar maqbuża (xahar sa 6 ġimgħat)*

Wara l-bidu, iċ-ċiklu rakkomandat ta' injezzjonijiet ta' Xeplion huwa kull xahar. Jekk ikunu għaddew inqas minn 6 ġimgħat mill-aħħar injezzjoni, allura d-doża stabbilizzata preċedenti għandha tingħata mill-aktar fis possibbli, segwita minn injezzjonijiet f'intervalli ta' xahar.

*Doża ta' manteniment ta' kull xahar maqbuża (> 6 ġimgħat sa 6 xhur)*

Jekk ikunu għaddew aktar minn 6 ġimgħat mill-aħħar injezzjoni ta' Xeplion, ir-rakkomandazzjoni hija kif ġej:

*Fil-każ ta' pazjenti stabbilizzati b'doži ta' 25 sa 100 mg*

1. injezzjoni fid-deltojde mill-aktar fis possibbli bl-istess doża li l-pazjent kien stabbilizzat biha minn qabel
2. injezzjoni oħra fid-deltojde (l-istess doża) ġimgħa wara (it-8 jum)
3. kompli ċ-ċiklu normali ta' kull xahar tal-injezzjonijiet fil-muskoli tad-deltojde jew tal-warrani ta' 25 mg sa 150 mg fuq il-baži tat-tollerabbiltà individwali tal-pazjent u/jew l-effikaċja.

*Fil-każ ta' pazjenti stabbilizzati b'150 mg*

1. injezzjoni fid-deltojde mill-aktar fis possibbli b'doża ta' 100 mg
2. injezzjoni oħra fid-deltojde ġimgħa wara (it-8 jum) b'doża ta' 100 mg
3. kompli ċ-ċiklu normali ta' kull xahar tal-injezzjonijiet fil-muskoli tad-deltojde jew tal-warrani ta' 25 mg sa 150 mg fuq il-baži tat-tollerabbiltà individwali tal-pazjent u/jew l-effikaċja.

*Doża ta' manteniment ta' kull xahar maqbuża (> 6 xhur)*

Jekk ikunu għaddew aktar minn 6 xhur mill-aħħar injezzjoni ta' Xeplion, ibda d-dożar kif deskritt għall-bidu rrakkomandat ta' Xeplion hawn fuq.

Popolazzjonijiet speċjali

*Anzjani*

Ma ġietx stabbilita l-effikaċja u s-sigurtà fl-anzjani ta' aktar minn 65 sena.

Ġeneralment, id-dożaġġ rakkomandat ta' Xeplion għal pazjenti anzjani b'funzjoni renali normali huwa l-istess bħal dak ta' pazjenti adulti iżgħar b'funzjoni renali normali. Madankollu, minħabba li l-pazjenti anzjani jista' jkollhom funzjoni renali indebolita, jista' jkun meħtieġ aġġustament tad-doża (ara *Indeboliment renali* hawn taħt għar-rakkomandazzjonijiet dwar id-doži f'pazjenti b'indeboliment renali).

*Indeboliment renali*

Xeplion ma ġiex studjat b'mod sistematiku f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 5.2). Fil-każ ta' pazjenti b'indeboliment renali hafif (tneħħija tal-kreatinina  $\geq 50$  sa  $< 80$  mL/min), huwa rrakkomandat li Xeplion jinbeda b'doża ta' 100 mg fl-ewwel jum tad-trattament u 75 mg ġimgħa wara, it-tnejn mogħtija fil-muskolu tad-deltojde. Id-doża ta' manteniment ta' kull xahar rakkomandata hija ta' 50 mg b'medda ta' 25 sa 100 mg skont it-tollerabbiltà tal-pazjent u/jew l-effikaċja.

Xeplion mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever (tneħħija tal-kreatinina < 50 mL/min) (ara sezzjoni 4.4).

#### *Indeboliment epatiku*

Skont l-esperjenza b'paliperidone orali, m'hemmx hteieġa ta' aġġustamenti tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif jew moderat. Minhabba li paliperidone ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever, il-kawtela hija rrakkomandata f'pazjenti b'ħal dawn (ara sezzjoni 5.2).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Xeplion fit-tfal u l-adolexxenti tal-età ta' < 18-il sena għadhom ma ġewx stabbiliti. M'hemm l-ebda data disponibbli.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Xeplion huwa maħsub għall-użu ġol-muskoli biss. Huwa m'għandu jingħata mill-ebda rotta oħra. Għandu jiġi injettat bil-mod, fil-fond fil-muskolu tad-deltoid jew tal-warrani. Kull injezzjoni għandha tingħata minn professjonista fil-kura tas-saħħa. Għandu jingħata f'injezzjoni waħda. Id-doża m'għandhiex tingħata f'injezzjonijiet separati.

Id-doži inizjali tal-ewwel u t-8 jum għandhom jingħataw fil-muskolu tad-deltoid sabiex jinkisbu konċentrazzjonijiet terapewtiċi malajr (ara sezzjoni 5.2). Wara t-tieni doża tal-bidu, id-doži ta' manteniment ta' kull xahar għandhom jingħataw jew fil-muskolu tad-deltoid jew tal-warrani. Qlib mill-warrani għad-deltoid (u viċe versa) għandu jiġi kkunsidrat jekk ikun hemm uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni jew jekk l-iskumdità fis-sit tal-injezzjoni ma tkunx ittollerata tajjeb (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat ukoll li wieħed jalterna bejn in-naħa tal-lemin u n-naħa tax-xellug (ara hawn taħt).

Għall-istruzzjonijiet dwar l-użu u l-immaniġġjar ta' Xeplion, ara l-fuljett ta' tagħrif (tagħrif għall-professjonisti fil-qasam mediku jew fil-qasam tal-kura tas-saħħa).

#### *L-għoti fil-muskolu tad-deltoid*

Id-daqs irrakkomandat tal-labra għall-għoti inizjali u ta' manteniment ta' Xeplion fil-muskolu tad-deltoid huwa stabbilit mill-piż tal-pazjent. Għal dawk  $\geq 90$  kg, hija rrakkomandata l-labra ta' pulzier u nofs ( $1\frac{1}{2}$  pulzier), ta' ħxuna 22 (38.1 mm x 0.72 mm). Għal dawk < 90 kg, hija rrakkomandata l-labra ta' pulzier, ta' ħxuna 23 (25.4 mm x 0.64 mm). L-injezzjonijiet fid-deltoid għandhom ikunu alternati bejn iż-żewġ muskoli tad-deltoid.

#### *L-għoti fil-muskolu tal-warrani*

Id-daqs irrakkomandat tal-labra għall-għoti ta' manteniment ta' Xeplion fil-muskolu tal-warrani huwa tal-labra ta' pulzier u nofs ( $1\frac{1}{2}$  pulzier), ta' ħxuna 22 (38.1 mm x 0.72 mm). L-għoti għandu jsir fil-kwadrant ta' fuq ta' barra taż-żona tal-warrani. L-injezzjonijiet fil-warrani għandhom ikunu alternati bejn iż-żewġ muskoli tal-warrani.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Ipersensittività għas-sustanza attiva, għal risperidone jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkat fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Użu f'pazjenti li jinsabu fi stat ta' aġitazzjoni akuta jew fi stat psikotiku sever

Xeplion m'għandux jintuża sabiex jikkontrolla stati ta' aġitazzjoni akuta jew stati psikotiċi severi meta jkun meħtieġ kontroll immedjat tas-sintomi.

## Intervall QT

Għandha tintuża l-kawtela meta paliperidone jiġi preskritt f'pazjenti b'mard kardjovaskolari magħruf jew b'każijiet preċedenti fil-familja ta' QT imtawwal, u fl-użu konkormittanti ma' prodotti mediċinali oħrajn li huma meqjusin li jtawlu l-intervall QT.

## Sindromu malinn newrolettiku

Is-Sindromu Malinn Newrolettiku (NMS), ikkaratterizzat minn ipertermija, riġidità fil-muskoli, nuqqas ta' stabbiltà awtonomika, koxjenza mibdula, u livelli għoljin ta' creatine phosphokinase fis-serum ġie rrapportat li jseħħ permezz ta' paliperidone. Sinjali kliniċi oħrajn jistgħu jinkludu mijoglubinurja (rabdomajoliżi) u insuffiċjenza renali akuta. Jekk pazjent jiżviluppa sinjali jew sintomi li jindikaw l-NMS, paliperidone għandu jitwaqqaf.

## Diskajneżja tardiva/sintomi ekstrapiramidali

Prodotti mediċinali b'karatteristiċi antagonistiċi għar-riċettur ta' dopamine ġew assoċjati mal-induzzjoni ta' diskajneżja tardiva kkaratterizzata minn ċaqliq ritmiku involontarju, l-iktar tal-ilsien u/jew tal-wieċ. Jekk jidhru s-sinjali u s-sintomi ta' diskajneżja tardiva, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-antipsikotiċi kollha, inkluż ta' paliperidone.

Hija meħtieġa l-kawtela f'pazjenti li jkunu qed jirċievu, psikostimulanti (eż., methylphenidate) flimkien ma' paliperidone, minħabba li jistgħu jfiġġu sintomi ekstrapiramidali meta tiġi aġġustata mediċina minnhom jew it-tnejn li huma. Huwa rrakkomandat li t-twaqqif tat-trattament bl-istimulant isir bil-mod (ara sezzjoni 4.5).

## Lewkopenija, newtrogenija, u agranuloċitozi

Każijiet ta' lewkopenija, newtrogenija, u agranuloċitozi ġew irrappurtati bi Xeplion. Agranuloċitozi ġiet irrappurtata b'mod rari hafna (< 1/10 000 pazjent) waqt sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq. Pazjenti bi storja medika ta' għadd baxx sinifikanti b'mod kliniku ta' ċelluli bojod fid-dem (WBC) jew lewkopenija/newtrogenija kkaġunata minn mediċina għandhom jiġu mmonitorjati waqt l-ewwel ftit xhur tat-terapija u għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' Xeplion mal-ewwel sinjal ta' tnaqqis sinifikanti b'mod kliniku fil-WBC fin-nuqqas ta' fatturi oħra li jistgħu jikkawżaw dan. Pazjenti b'newtrogenija sinifikanti b'mod kliniku għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għal deni jew sintomi jew sinjali oħra ta' infezzjoni u għandhom jiġu kkurati minnufih jekk isehħu sintomi jew sinjali bħal dawn. Pazjenti b'newtrogenija qawwija (għadd assolut ta' newtrofilu < 1 x 10<sup>9</sup>/L) għandhom iwaqqfu Xeplion u għandu jkollhom il-WBC segwiti sakemm jirkupraw.

## Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

B'mod rari, waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrappurtati reazzjonijiet anafilattiċi f'pazjenti li qabel kienu ttolleraw risperidone mill-ħalq jew paliperidone mill-ħalq (ara t-taqsimiet 4.1 u 4.8).

Jekk isehħu reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, waqqaf l-użu ta' Xeplion; ibda miżuri ġenerali ta' sostenn kif ikun xieraq b'mod kliniku u mmonitorja l-pazjent sakemm jgħaddu s-sinjali u s-sintomi (ara sezzjoni 4.3 u 4.8).

## Iperglicemija u dijabete mellitus

Iperglicemija, dijabete mellitus, u tahrax ta' dijabete li jkun hemm diġà inkluż koma tad-dijabete u ketoacidozi, ġew irrappurtati waqt kura b'paliperidone. Monitoraġġ kliniku xieraq huwa rrikmandat skont linji gwida li qed jiġu użati għall-mediċini antipsikotiċi. Pazjenti kkurati b'Xeplion għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi ta' iperglicemija (bħal polidipsja, poliurja, polifagja u dgħufija) u pazjenti li għandhom id-dijabete mellitus għandhom jiġu mmonitorjati regolarmet għall-glucose li l-kontroll tiegħu jmur għall-aġġar.

## Żieda fil-piż

Żieda sinifikanti fil-piż giet irrappurtata bl-użu ta' Xeplion. Il-piż ghandu jiġi mmonitorjat regolament.

## Użu f'pazjenti b'tumuri dipendenti fuq il-prolaktin

L-istudji tat-tkabbir tat-tessuti jissuggerixxu li t-tkabbir taċ-ċellooli fit-tumuri tas-sider tal-bniedem jista' jkun stimulat mill-prolactin. Għalkemm s'issa għadha ma ntweriet l-ebda assoċjazzjoni ċara mal-ġhoti ta' antipsikotiċi fl-istudji kliniċi u epidemjoloġiċi, jeħtieġ li tingħata kawtela kbira f'pazjenti b'passat mediku rilevanti. Paliperidone għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'tumuri diġà eżistenti li jista' jkun jiddependi mill-prolactin.

## Ipotensjoni ortostatika

F'xi pazjenti, paliperidone jista' jinduċi ipotensjoni ortostatika minħabba l-attività tiegħu ta' mblukkar tal-alfa. Skont tagħrif miġbur minn tliet provi kkontrollati bi placebo, ta' sitt ġimgħat, b'doża fissa ta' paliperidone orali f'pilloli li jerġu l-medicina bil-mod (3, 6, 9, u 12 mg), giet irrappurtata ipotensjoni ortostatika fi 2.5% tal-individwi trattati b'paliperidone orali meta mqabbel ma' 0.8% tal-individwi trattati bi placebo. Xeplion għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom mard kardjovaskolari magħruf (eż. insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku jew iskemija, anormalitajiet fil-konduzzjoni), mard ċerebrovaskulari, jew kundizzjonijiet li jippreddisponu lill-pazjent għall-ipotensjoni (eż., id-dehidratazzjoni u l-ipovolemija).

## Aċċessjonijiet

Xeplion għandu jintuża b'mod kawt f'pazjenti b'każijiet passati ta' aċċessjonijiet jew kundizzjonijiet oħra li għandhom il-potenzjal li jkabbri l-possibbiltà ta' aċċessjoni.

## Indeboliment renali

Il-konċentrazzjonijiet ta' paliperidone fil-plażma jizdiedu f'pazjenti b'insuffiċjenza renali u għalhekk, jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment renali hafif. Xeplion mhuwiex irrakkomandat għal pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever (tneħħija tal-kreatinina < 50 mL/min) (ara t-taqsimiet 4.2 u 5.2).

## Indeboliment epatiku

M'hemmx tagħrif dwar pazjenti b'indeboliment epatiku qawwi (Child-Pugh Klassi C). Hija rrakkomandata l-kawtela fl-użu ta' paliperidone f'dawn il-pazjenti.

## Pazjenti anzjani bid-dimenzja

Xeplion ma ġiex studjat f'pazjenti anzjani bid-dimenzja. Xeplion għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti anzjani bid-dimenzja b'fatturi ta' riskju ta' puplesija.

L-esperjenza minn risperidone ikkwotata hawn taħt għandha titqies valida wkoll għal paliperidone.

## *Mortalità ġenerali*

F'meta-analiżi ta' 17-il prova klinika kkontrollata, pazjenti anzjani bid-dimenzja kkurati b'antipsikotiċi atipiċi oħrajn, inkluż risperidone, aripiprazole, olanzapine, u quetiapine kellhom riskju oghla ta' mortalità meta mqabbla ma' dawk li ħadu placebo. Fost dawk ikkurati b'risperidone, il-mortalità kienet 4% meta mqabbel ma' 3.1% bil-placebo.

### *Reazzjonijiet ċerebrovaskulari avversi*

Ġiet innotata żieda fir-riskju ta' madwar 3 darbiet aktar ta' reazzjonijiet ċerebrovaskulari avversi fi provi kliniċi randomised, ikkontrollati bi placebo fil-popolazzjoni bid-dimenzja b'xi antipsikotiċi atipiči, inkluż risperidone, aripiprazole, u olanzapine. Il-mekkaniżmu għaž-żieda f'dan ir-riskju mhux magħruf.

### Marda ta' Parkinson u dimenzja b'korpi Lewy

It-tobba għandhom iqisu r-riskji u l-benefiċċji meta jagħtu Xeplion lil pazjenti bil-marda ta' Parkinson jew b'Dimenzja b'Korpi Lewy (DLB) billi dawn iż-żewġ gruppi jista' jkollhom riskju oghla tas-Sindromu Malinn Newrolettiku, kif ukoll sensitività oghla għall-antipsikotiċi. Il-manifestazzjoni ta' din is-sensitività oghla tista' tinkludi konfużjoni, tmewwit, instabilità fil-qagħda li twassal għal waqgħat frekwenti, flimkien ma' sintomi ekstrapiramidali.

### Prijapiżmu

Prodotti mediċinali antipsikotiċi (inkluż risperidone) li għandhom effetti ta' mblukkar alfa-adrenergiku ġew irrapportati li jikkawżaw prijapiżmu. Waqt sorveljanza wara t-tqeghid fis-suq, prijapiżmu kien irrapportat ukoll b'paliperidone orali, li huwa l-metabolit attiv ta' risperidone. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li jfittxu kura medika urgenti f'każ li l-prijapiżmu ma jitleqax fi żmien 4 sigħat.

### Regolazzjoni tat-temperatura tal-ġisem

Tfixkil fil-hila tal-ġisem li jnaqqas it-temperatura tal-qalba tal-ġisem ġie attribwit għall-prodotti mediċinali antipsikotiċi. Għandha ssir attenzjoni xierqa meta jingħata Xeplion lil pazjenti li jkun ser ikollhom kundizzjonijiet li jistgħu jikkontribwixxu għal żieda fit-temperatura tal-qalba tal-ġisem, eż., eżerċizzju qawwi, esponiment għal sħana estrema, it-tehid fl-istess hin ma' prodotti mediċinali b'attività antikolinergika jew li jkunu soġġetti għal deidratazzjoni.

### Tromboemboliżmu fil-vini

Każijiet ta' tromboemboliżmu fil-vini (VTE) kienu rrapportati bi prodotti mediċinali antipsikotiċi. Minhabba li pazjenti kkurati b'antipsikotiċi ta' spiss ikollhom fatturi ta' riskju akkwistati għal VTE, il-fatturi ta' riskju għal VTE kollha għandhom jiġu identifikati qabel u waqt il-kura b'Xeplion u għandhom jittiehdu miżuri ta' prevenzjoni.

### Effett antiemetiku

Ġie osservat effett antiemetiku fi studji pre-kliniċi b'paliperidone. Dan l-effett, jekk isehh fil-bnedmin, jista' jostor is-sinjali u s-sintomi ta' doża eċċessiva b'ċerti mediċini jew ta' kundizzjonijiet bħal ostruzzjoni intestinali, is-sindromu ta' Reye u tumur fil-moħħ.

### Għoti

Għandha tingħata attenzjoni kbira biex tkun evitata injezzjoni aċċidentali ta' Xeplion f'xi vina jew arterja.

### Sindromu Intraoperattiv tal-Ħabba li Titharrek

Is-sindromu intraoperattiv tal-ħabba li titharrek (IFIS) ġie osservat waqt interventi kirurġiċi tal-kataretti f'pazjenti trattati bi prodotti mediċinali b'effett antagonista adrenergiku alfa 1a bħal Xeplion (ara sezzjoni 4.8).

IFIS jista' jżid ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet tal-ghajn waqt u wara l-operazzjoni. L-użu attwali jew passat ta' prodotti mediċinali b'effett antagonista adrenergiku alfa 1a għandu jkun mgħarraf bih il-kirurgu oftalmiku qabel l-operazzjoni. Il-benefiċċju potenzjali li titwaqqaf it-terapija li timblokka ta'

alfa 1 qabel il-kirurgija tal-kataretti ma gietx stabbilita u għandha tiġi ppizata kontra r-riskju li titwaqqaf it-terapija antipsikotika.

### Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, i.e., huwa essenzjalment mingħajr sodium.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Għandha tintuża kawtela meta Xeplion jingħata ma' mediċini li huma magħrufa li jtaqlu l-intervall QT, eż. antiarritmiċi tal-klassi IA, (eż. quinidine, disopyramide) u antiarritmiċi tal-klassi III (eż. amiodarone, sotalol), xi antistaminiċi, xi antipsikotiċi oħrajn, u xi mediċini kontra l-malarja (eż. mefloquine). Din il-lista hija indikattiva biss u mhijiex eżawrjenti.

### Il-potenzjal ta' Xeplion li jaffettwa mediċini oħrajn

Paliperidone mhuwiex mistenni li jikkawża interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament importanti ma' mediċini li huma metabolizzati bl-isozimi taċ-ċitokroma P-450.

Meta wiehed iqis l-effetti primarji fuq is-sistema ċentrali nervuża (CNS) ta' paliperidone (ara sezzjoni 4.8), Xeplion għandu jintuża b'kawtela meta jittiehed flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li għandhom azzjoni ċentrali eż. anksjolitiċi, il-biċċa l-kbira tal-antipsikotiċi, ipnotiċi, opjojdi, eċċ. jew l-alkoħol.

Paliperidone jista' jantagonizza l-effett ta' levodopa u agonisti oħrajn tad-dopamina. Jekk dan it-tehid flimkien jitqies meħtieġ, speċjalment fl-aħħar fażi tal-marda ta' Parkinson, għandha tingħata l-iktar doża baxxa effettiva ta' kull trattament.

Minhabba l-potenzjal li għandu li jinduċi l-ipotensjoni ortostatika (ara sezzjoni 4.4), jista' jiġi osservat effett kumulattiv meta Xeplion jingħata ma' aġenti terapewtiċi oħrajn li għandhom dan il-potenzjal eż. antipsikotiċi oħrajn, triċikliċi.

Għandha tintuża l-kawtela jekk paliperidone jittiehed ma' prodotti mediċinali oħrajn li huma magħrufin li jżidu l-possibbiltà ta' attakk ta' aċċessjoni (bħal, eż., phenothiazines jew butyrophenones, triċikliċi jew SSRIs, tramadol, mefloquine eċċ).

L-għoti ta' pilloli b'rilaxx fit-tul ta' paliperidone orali fi stadju fiss (12-il mg darba kuljum) flimkien mal-pilloli ta' rilaxx fit-tul ta' divalproex sodium (500 mg sa 2 000 mg darba kuljum) ma affettwax il-farmakokinetika tal-istat fiss ta' valproate.

Ma sar l-ebda studju dwar interazzjoni bejn Xeplion u l-lithium, madankollu, mhuwiex mistenni li jseħħu effetti farmakokinetiċi bejn dawn il-mediċini.

### Il-potenzjal li mediċini oħrajn jaffettwaw Xeplion

Studji *in vitro* jindikaw li CYP2D6 u CYP3A4 jistgħu jkunu involuti b'mod minimu fil-metaboliżmu ta' paliperidone, iżda ma hemm l-ebda indikazzjonijiet *in vitro* jew *in vivo* li dawn l-isozimi għandhom sehem sinifikanti fil-metaboliżmu ta' paliperidone. L-għoti konkromittanti ta' paliperidone orali ma' paroxetine, inibitur qawwi ta' CYP2D6, ma wera l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' paliperidone.

L-għoti ta' paliperidone b'rilaxx fit-tul darba kuljum ma' 200 mg ta' carbamazepine darbtejn kuljum wassal għal tnaqqis ta' madwar 37% fil-medja ta' stat fiss ta'  $C_{max}$  u l-AUC ta' paliperidone. Dan it-tnaqqis huwa kkawżat fil-parti l-kbira, minn zieda ta' 35% tat-tneħħija renali ta' paliperidone aktarx minhabba l-induzzjoni ta' P-gp renali b'carbamazepine. Tnaqqis żgħir fl-ammont tas-sustanza attiva mhux mibdula li toħroġ mal-awrina jissuggerixxi li f'it kien hemm effett fuq il-metaboliżmu ta' CYP

jew il-biodisponibilità ta' paliperidone waqt il-ko-amministrazzjoni b' carbamazepine. Jista' jkun hemm tnaqqis ikbar fil-koncentrazzjonijiet ta' paliperidone fil-plażma b' dozi ikbar ta' carbamazepine. Kif jibda jittiehed carbamazepine, id-doża ta' Xeplion għandha tiġi evalwata mill-ġdid u jekk hemm bżonn għandha tiżdied. Bil-maqlub, meta carbamazepine jitwaqqaf, id-doża ta' Xeplion għandha tiġi evalwata mill-ġdid u jekk hemm bżonn għandha titnaqqas.

L-għoti ta' doża waħda ta' pillola ta' 12-il mg ta' rilaxx fit-tul ta' paliperidone orali flimkien mal-pilloli ta' rilaxx fit-tul ta' divalproex sodium (żewġ pilloli ta' 500 mg darba kuljum) wassal għal żieda ta' madwar 50% fis-Cmax u l-AUC ta' paliperidone, aktarx minhabba ż-żieda fl-assorbiment orali. Minhabba li ma ġie osservat l-ebda effett fuq it-tnehhija sistemika, mhijiex mistennija interazzjoni sinifikanti bejn il-pilloli ta' rilaxx fit-tul ta' divalproex sodium u l-injezzjoni fil-muskolu ta' Xeplion. Din l-interazzjoni ma ġietx studjata b' Xeplion.

#### L-użu konkomitanti ta' Xeplion ma' risperidone jew ma' paliperidone mogħti mill-ħalq

Minhabba li paliperidone huwa l-metabolit attiv prinċipali ta' risperidone, għandha tintuża l-kawtela meta Xeplion jingħata flimkien ma' risperidone jew ma' paliperidone mogħti mill-ħalq għal perjodi twal ta' żmien. Id- dejta dwar is- sigurtà li tinvolvi l-użu ta' Xeplion flimkien ma' mediċini antipsikotiċi oħra hija limitata.

#### L-użu konkomitanti ta' Xeplion ma' psikostimulanti

L-użu ta' psikostimulanti (eż., methylphenidate) flimkien ma' paliperidone jista' jwassal għal sintomi ekstrapiramidali meta jkun hemm bidla fi trattament wiehed jew fit-tnejn li huma (ara sezzjoni 4.4).

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Tqala

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' paliperidone waqt it-tqala. Paliperidone palmitate injettat fil-muskoli u paliperidone mogħti mill-ħalq ma kinux teratoġeniċi fi studji fuq l-annimali, iżda ġew osservati forom oħra ta' tossiċità fir-riproduzzjoni (ara sezzjoni 5.3). Trabi tat-twelid esposti għal paliperidone matul it-tielet trimestru tat-tqala huma f'riskju ta' reazzjonijiet avversi inkluż sintomi ekstrapiramidali u/jew ta' rtirar li jistgħu jvarjaw fis-serjetà u f'kemm idumu wara l-għoti. Kien hemm rapporti ta' aġitazzjoni, ipertonja, ipotonja, roġħda, hedla, skumdità respiratorja, jew disturb fit-tmiġh. Konsegwentament, trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati b' attenzjoni. Xeplion m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm mhuwiex strettament meħtieġ.

#### Treddigh

Paliperidone jitneħħa fil-ħalib tas-sider tant li aktarx li jaffettwa lit-trabi mredda' jekk jingħataw dozi terapewtiċi lil nisa li jkunu qegħdin iredgħu. Xeplion m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

#### Fertilità

Ma ġewx osservati effetti rilevanti fl-istudji mhux kliniċi.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Paliperidone jista' jkollu influwenza żgħira jew moderata fuq il-kapaċità ta' sewqan u thaddim ta' magni minhabba l-effetti potenzjali fuq is-sistema nervuża u l-vista, bħal sedazzjoni, nġhas, sinkope, vista mċajpra (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir li ma jsuqux u ma jhaddmux magni sakemm tkun magħrufa s-suxxettibilità individwali tagħhom għal Xeplion.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fi provi kliniċi l-iktar reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati b' mod frekwenti kienu nuqqas ta' rqaq, uġiġh ta' ras, ansjetà, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, parkinsoniżmu, zieda fil-piż, akatisja, aġitazzjoni, hedla tan-nġhas, nawwsja, stitikezza, sturdament, uġiġh muskoluskelettriku, takikardija, roġhda, skumdità fl-addome, rimettar, dijarea, għeja, u distonja. Minn dawn, l-akatisja u l-hedla tan-nġhas deheru li kienu relatati mad-doża.

### Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f' tabella

Dawn li li ġejjin huma kollha reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati b' paliperidone skont il-kategorija ta' frekwenza stmata minn provi kliniċi b' paliperidone palmitate. Intużaw dawn it-termini u l-frekwenzi: *komuni hafna* ( $\geq 1/10$ ); *komuni* ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); *mhux komuni* ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ); *rari* ( $\geq 1/10000$  sa  $< 1/1000$ ); *rari hafna* ( $< 1/10000$ ); u *mhux magħruf* (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Reazzjonijiet avversi				
	Frekwenza				
	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux magħruf <sup>a</sup>
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>		infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, influwenza	pulmonite, bronkite, infezzjoni fl-apparat tan-nifs, sinožite, ċistite, infezzjoni fil-widnejn, tonsillite, infezzjoni fid-dwiefer bil-fungu, ċellulite, axxess taht il-ġilda	infezzjoni fl-ghajnejn, akarodermatite	
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>			tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demem, anemija	newtopenija, tromboċitopenija, zieda fl-ghadd tal-eosinofili	agranuloċitozi
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>			sensittività eċċessiva		reazzjoni anafilattika
<b>Disturbi fis-sistema endokrinarja</b>		iperprolaktinemja <sup>b</sup>		tnixxija mhux f'lokha tal-ormon antidijuretiku, glukozju preżenti fl-awrina	
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>		ipergliċemija, zieda fil-piż, tnaqqis fil-piż, nuqqas ta' aptit	dijabete mellitus <sup>d</sup> , iperinsulinemija, zieda fl-aptit, anoreksja, zieda fit-trigliceridi tad-demem zieda fil-kolesterol tad-demem	ketoaċidozi tad-dijabete, ipogliċemija, polidipsja	intossikazzjoni ta' ilma
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	nuqqas ta' rqaq <sup>e</sup>	aġitazzjoni, depressjoni, ansjetà	disturb fl-irqad, manija, tnaqqis fil-libido, nervożiżmu, hmar il-lejl	katatonja, stat ta' konfużjoni, sonnambulizmu, tnaqqis kbir fl-espressjoni tal-emozzjonijiet, ma jinkisibx orgażmu	disturb fil-kwantità ta' ikel li wiehed jiekol, marbut mal-irqad
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>		parkinsoniżmu, akatisjac, hedla tan-nġhas, distonjac, sturdament, diskajnejjac, roġhda, uġiġh ta' ras	diskajnejza tardiva, sinkope, attività eċċessiva psikomotorja, sturdament skont il-qagħda, disturb fl-attenzjoni, disartrija, disgewżja, ipoestesija, parestesija	sindrome newrolettiku malinn, iskemija ċerebrovaskulari, ma jirrispondix għall-istimuli, tintilef minn sensik, livell dipress ta' koxjenza, konvulżjoni <sup>e</sup> ,	koma dijabetika



				disturb fil-bilanċ, koordinazzjoni mhux normali, ras tirtogħod	
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>			vista mċajpra, konguntivite, għajn xotta	glawkoma, disturb fiċ-ċaqliq tal-ghajnejn, qlib tal-ghajnejn, fotofobja, zieda fid-dmugh, iperimja fl-ghajn	sindrom tal-ħabba li titharrek (intraoperattiv)
<b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</b>			vertigo, żanzin fil-widnejn, uġiġh fil-widnejn		
<b>Disturbi fil-qalb</b>		takikardija	imblokk atriyoventrikulari, disturb fil-konduzzjoni, intervall QT tal-elettrokardjogramma mtawwal, sindromu ta' takikardija tal-qagħda mal-waqqaf, bradikardija, elettrokardjogramma mhux normali, palpitazzjonijiet	fibrillazzjoni tal-atriju, aritmija tas-sinus	
<b>Disturbi vaskulari</b>		pressjoni għolja	pressjoni baxxa, pressjoni baxxa mal-waqqaf	embolizmu fil-pulmun, trombozi fil-vini, fwawar	iskemija
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>		soghla, kongestjoni fl-immieher	qtuġh ta' nifs, uġiġh fil-faringi u l-laringi, tinfaġar mill-immieher	sindrome ta' apneja waqt l-irqad, kongestjoni fil-pulmuni, kongestjoni fl-apparat respiratorju, hsejjes ta' ċekċik fil-pulmuni, tisfir fis-sider	tehid tan-nifs mghaġġel, pulmonite minħabba għbid tal-kontenut tal-istonku man-nifs, disfonja
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>		uġiġh fl-addome, rimettar, nawsjja, stitikezza, dijarea, dispepsja, uġiġh fis-snien	skumdità fl-addome, gastroenterite, disfaġja, nixfa fil-halq, gass	pankreatite, sadda fil-musrana, ilsien minfuh, inkontinenza tal-ippurgar, fikaloma, kejlite	iljus
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>		zieda fit-transaminases	zieda fil-gamma-glutamyltransferase, zieda fl-enzima tal-fwied		suffeġra
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>			urtikarja, hakk, raxx, alopeċja, ekzema, ġilda xotta, eritema, akne	reazzjoni fil-ġilda mill-medicina, iperkeratozi, dermatite tas-sabborea, brija	sindrome ta' Stevens-Johnson/nekr olizi tossika tal-epidermide, angioedima, telf ta' kultur tal-ġilda
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>		uġiġh muskoluskelettriku, uġiġh fid-dahar, artralġja	zieda fil-creatine phosphokinase fid-dem, spażmi fil-muskoli, ebusija fil-ġogi, dghufija fil-muskoli	rabdomijolisi, nefħa fil-ġogi	qagħda mhux normali
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>			inkontinenza tal-awrina, pollakijurja, disurja	żamma tal-awrina	
<b>Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-</b>					sindrome ta' waqfien ta'

<b>hlas u wara l-hlas</b>					medicina li tivvizzja fit-tarbija tat-twelid (ara sezzjoni 4.6)
<b>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</b>		amenorrea	disfunzjoni erettili, disturb fl-egakulazzjoni, disturb fil-menstrwazzjoni <sup>e</sup> , ginekomastja, galaktorrea, funzjoni sesswali hażina, uġiġh fis-sider	prijapiżmu, skumdità fis-sider, kongestjoni fis-sider, tkabbir tas-sider, tisfija mill-vaġina	
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>		deni, astenja, gheja kbira, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni	edima fil-wiċċ, edima <sup>e</sup> , zieda fit-temperatura tal-ġisem, mixi mhux normali, uġiġh fis-sider, skumdità fis-sider, telqa tal-ġisem minghajr sinjali ta' mard, ebusija	ipotermja, tkexxix ta' bard, ghatx, sindrome ta' waqfien ta' medicina li tivvizzjak, axxess fis-sit tal-injezzjoni, ċellulite fis-sit tal-injezzjoni, ċesta fis-sit tal-injezzjoni, ematoma fis-sit tal-injezzjoni	tnaqis fit-temperatura tal-ġisem, nekrozi fis-sit tal-injezzjoni, ulċera fis-sit tal-injezzjoni
<b>Korriment, avvalenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</b>			waqgħa		

<sup>a</sup> Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hija kkwalifikata bħala "mhux maghrufa" minhabba li huma ma kinux osservati fil-provi kliniċi b'paliperidone palmitate. Huma jew ittiehdu minn rapporti spontanji wara t-tqegħid fis-suq u l-frekwenza tagħhom ma' tistax tiġi determinata, jew ittiehdu minn risperidone (kwalunkwe formulazzjoni) jew dejta minn provi kliniċi u/jew rapporti minn wara t-tqegħid fis-suq ta' paliperidone mill-halq.

<sup>b</sup> Irreferi għal 'Iperprolaktinimja' taht.

<sup>c</sup> Irreferi għal 'Sintomi ekstrapiramidali' taht.

<sup>d</sup> Fi provi kkontrollati bi placebo, dijabete mellitus kienet irrappurtata f'0.32% tal-individwi kkurati bi Xeplion meta mqabbla ma' rata ta' 0.39% fil-grupp tal-placebo. L-inċidenza globali mill-provi kliniċi kollha kienet ta' 0.65% fil-individwi kollha kkurati b'Xeplion.

<sup>e</sup> **Insomnja tinkludi:** insomnja fil-bidu tal-irqad, insomnja f'nofs l-irqad; **Konvulżjoni tinkludi:** konvulżjoni grand mal; **Edima tinkludi:** edima mifruxa, edima periferali, edima bl-iffossar. **Disturb fil-menstrwazzjoni jinkludi:** dewmien biex issehh menstrwazzjoni, menstrwazzjoni irregolari, oligomenorrea.

### Effetti mhux mixtieqa osservati bil-formulazzjonijiet ta' risperidone

Paliperidone huwa l-metabolit attiv ta' risperidone, għalhekk il-profilu tar-reazzjonijiet avversi ta' dawn iż-żewġ komposti (inkluż kemm il-formulazzjonijiet mill-halq kif ukoll dawk minn ġol-vini) huma rilevanti wiehed għall-iehor.

### Deskrizzjoni ta' ċerti reazzjonijiet avversi

#### *Reazzjoni anafilattika*

B'mod rari, ġew irrappurtati każijiet ta' reazzjoni anafilattika wara injezzjoni bi Xeplion waqt esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti li qabel kienu tolleraw risperidone mill-halq jew paliperidone mill-halq (ara sezzjoni 4.4).

#### *Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni*

L-aktar reazzjoni avversa komuni relatata mas-sit tal-injezzjoni kienet l-uġiġh. Il-parti l-kbira ta' dawn ir-reazzjonijiet ġew irrappurtati li kienu ta' severità ħafifa għal moderata. L-evalwazzjonijiet tal-individwi għall-uġiġh fis-sit tal-injezzjoni bbażati fuq skala analoga viżwali kellhom it-tendenza li jonqsu fil-frekwenza u fl-intensità maż-żmien fl-istudji kollha tal-Fażi 2 u 3 b'Xeplion. L-injezzjonijiet fid-deltojde kienu meqjusin li jwegġgħu aktar mill-injezzjonijiet fil-warrani.

Reazzjonijiet oħrajn fis-sit tal-injezzjoni kienu fil-parti l-kbira ħfief fl-intensità u kienu jinkludu ebusija (komuni), ħakk (mhux komuni) u għoqiedi (rari).

#### *Sintomi ekstrapiramidali (EPS - Extrapyramidal symptoms)*

EPS kienet tinkludi analiżi miġbura tal-frazzjonijiet li ġejjin: parkinsoniżmu (jinkludi ħruġ ta' b'żieq eċċessiv, ebusija muskuloskeletrika, parkinsoniżmu, b'żieq li jnixxi mill-ħalq, riġidità b' movimenti qishom ta' rota tal-ingranagġ, bradikinesja, ipokinesja, uċuħ qishom b' maskra, ebusija fil-muskoli, askinesja, riġidità fl-għonq, riġidità fil-muskoli, mixxa parkinsonjana, u rifliss glabellari anormali, roġħda ta' parkinson ta' waqt il-mistrieħ), akatisja (tinkludi akatisja, irrikwitezza, iperkinjesja, u sindrome ta' sieq b' irrikwitezza), diskajnesja (diskajnesja, ġbid tal-muskoli, korejoatetozi, atetozi, u mijoklonus), distonja (tinkludi distonja, ipertonja, torċikollis, kontrazzjonijiet involontarji tal-muskoli, ġbid tal-muskoli, blefarospazmu, tidwir tal-għajnejn, paralizi tal-ilsien, spażmu fil-wiċċ, spażmu fil-laringi, mijotonja, opistotonus, spażmu orofaringeali, plewrototonus, spażmu tal-ilsien, u trismus), u roġħda. Għandu jiġi nnutat li spettru usa ta' sintomi huma inklużi li mhux neċessarjament għandhom oriġini ekstrapiramidali.

#### *Żieda fil-piż*

Fl-istudju ta' 13-il ġimgha li kien jinvolvi d-dożagġ inizjali ta' 150 mg, il-proporzjon ta' individwi b'żieda mhux normali fil-piż  $\geq 7\%$  wera tendenza relatata mad-doża, b'rata ta' inċidenza ta' 5% fil-grupp tal-plaċebo meta mqabbla mar-rati ta' 6%, 8%, u 13% fil-gruppi ta' Xeplion 25 mg, 100 mg, u 150 mg, rispettivament.

Waqt il-perijodu ta' 33 ġimgha ta' transizzjoni/manteniment open-label tal-prova ta' prevenzjoni ta' rikorrenza fit-tul, 12% tal-individwi ttrattati b'Xeplion laħqu dan il-kriterju (żieda fil-piż ta'  $\geq 7\%$  mill-fażi *double-blind* sa tmiem il-prova); il-bidla medja (SD) fil-piż mil-linja bażi open-label kienet ta' +0.7 (4.79) kg.

#### *Iperprolaktinemija*

Fi provi kliniċi, kienu osservati żidiet medji fil-prolactin tas-serum fl-individwi kemm nisa kif ukoll irġiel li ngħataw Xeplion. Ġew irrapportati reazzjonijiet avversi li potenzjalment huma marbuta ma' żieda fil-prolactin (eż., amenorrea, galaktorrea, disturbi tal-menstrwazzjoni, ġinekomastija) b' mod ġenerali  $f < 1\%$  tal-individwi.

#### Effetti tal-klassi

Bl-antipsikotiċi jista' jkun hemm prolongazzjoni tal-QT, aritmiji ventrikulari (fibrillazzjoni ventrikulari, takikardja ventrikulari), mewt  $f$  daqqa bla spjegazzjoni, attakk tal-qalb u Torsade de pointes.

Każijiet ta' tromboemboliżmu fil-vini, inklużi każijiet ta' emboliżmu fil-pulmun u każijiet ta' trombozi fil-vini fondi kienu rrapportati bi prodotti mediċinali antipsikotiċi (frekwenza mhux magħrufa).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali elenkata f' Appendiċi V**.

## **4.9 Doża eċċessiva**

### Sintomi

B' mod ġenerali, is-sinjali u s-sintomi li wieħed jistenna huma dawk li jiġu minn esagerazzjoni tal-effetti farmakoloġiċi magħrufa ta' paliperidone, jiġifieri ħedla u sedazzjoni, takikardja u ipotensjoni, prolongazzjoni tal-QT, u sintomi ekstrapiramidali. Torsade de pointes u fibrillazzjoni tal-ventrikulu

ġew irrapporati f' pazjent li nġhata doża eċċessiva ta' paliperidone orali. Fil-każ ta' doża eċċessiva akuta għandha tiġi kkunsidrata l-possibbiltà tal-involviment ta' iktar minn prodott mediċinali wiehed.

### Immaniġġjar

Meta wiehed iqis il-kura meħtieġa u l-fejqaq, għandha tingħata kunsiderazzjoni għan-natura ta' rilaxx fit-tul tal-prodott mediċinali u tal-*half-life* ta' eliminazzjoni fit-tul ta' paliperidone. M'hemmx antidotu speċifiku għal paliperidone. Għandhom jintużaw miżuri ġenerali ta' appoġġ. Il-passaġġ tal-arja għandu jitbattal u jinżamm miftuħ, u għandha tiġi żgurata ossiġenazzjoni u ventilazzjoni adegwata.

Il-monitoraġġ kardjovaskulari għandu jibda mill-ewwel u għandu jinkludi monitoraġġ kontinwu elettrokardjografiku għall-possibbiltà ta' aritmiji. L-ipotensjoni u l-kollass ċirkolatorju għandhom jiġu kkurati b' miżuri xierqa bħal fluwidu fil-vina u/jew sustanzi simpatomimetici. Fil-każ ta' sintomi ekstrapiramidali qawwija, għandhom jingħataw sustanzi antikolinergici. Għandu jkun hemm superviżjoni u monitoraġġ stretti sakemm il-pazjent jistejqer.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamici**

Kategorija farmakoterapewtika: Psikolettiċi, antipsikotiċi oħrajn. kodiċi ATC: N05AX13

Xeplion fih taħlita raċemika ta' (+)- u (-)-paliperidone.

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Paliperidone huwa sustanza li timblokka b' mod selettiv l-effetti monoamini, li l-karatteristiċi farmakoloġiċi tiegħu huma differenti minn dawk ta' newrolettiċi tradizzjonali. Paliperidone jehel b' mod qawwi mar-riċetturi ta' 5-HT<sub>2</sub> serotonergici u D<sub>2</sub> dopaminergici. Paliperidone jimblokka wkoll riċetturi alfa 1-adrenergici u jimblokka inqas riċetturi istaminergici H<sub>1</sub> u adrenergici alfa 2. L-attività farmakoloġika ta' enantjomeri (+)- u (-)- ta' paliperidone hija simili mill-aspetti kemm kwalitattivi kif ukoll kwantitattivi.

Paliperidone mhux marbut ma' riċetturi kolinerġici. Għalkemm paliperidone huwa antagonista D<sub>2</sub> qawwi, li hu maħsub li jtaffi s-sintomi pożittivi tal-iskizofrenija, jikkawża inqas katalessi u jnaqqas il-funzjonijiet motorji inqas meta mqabbel ma' newtrolettiċi tradizzjonali. Il-hila li jiddomina l-antagoniżmu b' mod ċentrali tas-serotonin jista' jnaqqas it-tendenza ta' paliperidone li jikkawża l-effetti ekstrapiramidali.

### Effikaċja klinika

#### *Trattament akut tal-iskizofrenija*

L-effikaċja ta' Xeplion fit-trattament akut tal-iskizofrenija kienet stabbilita f'erba' provi fuq żmien qasir (wiehed ta' 9 ġimgħat u tlieta ta' 13-il ġimgħa) *double-blind*, randomised, ikkontrollati bi placebo, b' doża fissa fuq pazjenti adulti ġo sptar b' rikaduta akuta li ssodisfaw il-kriterji DSM-IV għall-iskizofrenija. Id-doži fissi ta' Xeplion f' dawn l-istudji nġhataw fl-1, fit-8 u s-36 jum fl-istudju ta' 9 ġimgħat, u fl-64 jum ukoll fl-istudji fuq 13-il ġimgħa. Ma kienx hemm bżonn ta' supplimenti antipsikotiċi orali oħrajn waqt it-trattament akut tal-iskizofrenija b' Xeplion. Il-kejl aħhari primarju ta' effiċjenza kien iddefinit bħala t-tnaqqis fil-punteġġi totali tal-Iskala tas-Sindromi Pożittivi u Negattivi (PANSS) kif muri fit-tabella li ġejja. Il-PANSS huwa inventarju vvalidat ta' diversi aspetti kompost minn hames fatturi għall-evalwazzjoni ta' sintomi pożittivi, sintomi negattivi, hsbijiet disorganizzati, ostilità mhux ikkontrollata/eċitament u ansjetà/depressjoni. Il-funzjonament kien evalwat permezz tal-iskala tal-Imġiba Personali u Soċjali (PSP). Il-PSP hija skala nominali validata minn tobba li tkejjel il-funzjonament personali u soċjali f'erba' oqsma: attivitajiet soċjali utli (xogħol u studju), relazzjonijiet personali u soċjali, kura personali u mġiba inkwjetanti u aggressiva.

Fi studju ta' 13-il ġimgha (n = 636) li kien iqabbel tliet doži fissi ta' Xeplion (injezzjoni fid-deltoid ta' doża inizjali ta' 150 mg segwita minn tliet doži fil-warrani jew fid-deltoid ta' 25 mg/4 ġimghat, 100 mg/4 ġimghat jew 150 mg/4 ġimghat) mal-plaċebo, it-tliet doži kollha ta' Xeplion kienu aqwa mill-plaċebo fit-titjib tal-punteġġ totali tal-PANSS. F'dan l-istudju, kemm il-grupp ta' 100 mg/4 ġimghat u dak ta' 150 mg /4 ġimghat, iżda mhux il-grupp ta' 25 mg/4 ġimghat, urew superjorità statistika għall-plaċebo għall-punteġġ tal-PSP. Dawn ir-riżultati jappoġġjaw l-effikaċja matul iż-żmien kollu tat-trattament u titjib fil-PANSS u kienu osservati sa mir-4 jum b'distinzzjoni sinifikanti mill-plaċebo fil-grupp ta' 25 mg u ta' 150 mg ta' Xeplion mat-8 jum.

Ir-riżultati tal-istudji l-oħrajn taw riżultati statistikament sinifikanti favur Xeplion, hlief għad-doża ta' 50 mg fi studju wiehed (ara t-tabella hawn taħt).

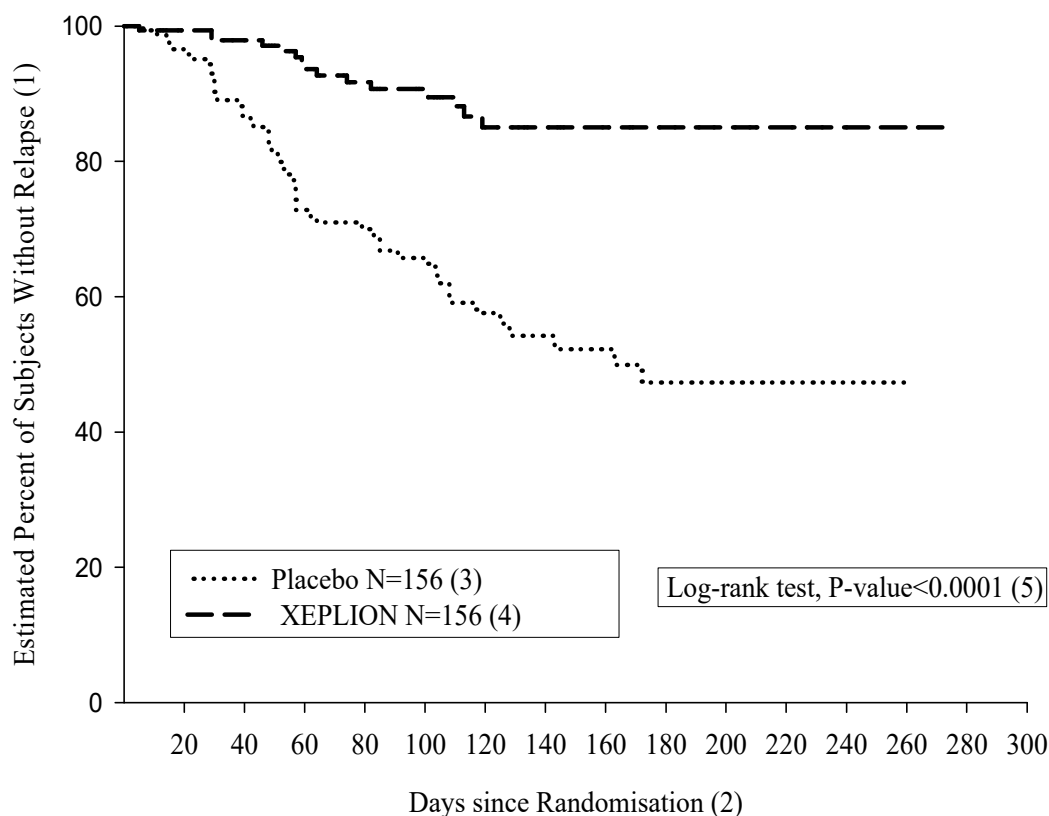
Skala ta' Sindromi Pożittivi u Negattivi għall-Iskizofrenja (PANSS) Punteġġ Totali – Bidla mil-Linja Bażi sal-Punt Finali-LOCF għall-istudji R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 u R092670-PSY-3007: Sett ta' Analizi tal-Effikaċja Primarja					
	Plaċebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>					
Linja bażi medja (SD)	n = 160 86.8 (10.31)	n = 155 86.9 (11.99)		n = 161 86.2 (10.77)	n = 160 88.4 (11.70)
Bidla medja (SD)	-2.9 (19.26)	-8.0 (19.90)	--	-11.6 (17.63)	-13.2 (18.48)
Valur-P (vs. Plaċebo)	--	0.034	--	< 0.001	< 0.001
<b>R092670-PSY-3003</b>					
Linja bażi medja (SD)	n = 132 92.4 (12.55)		n = 93 89.9 (10.78)	n = 94 90.1 (11.66)	n = 30 92.2 (11.72)
Bidla medja (SD)	-4.1 (21.01)	--	-7.9 (18.71)	-11.0 (19.06)	-5.5 (19.78)
Valur-P (vs. Plaċebo)	--	--	0.193	0.019	--
<b>R092670-PSY-3004</b>					
Linja bażi medja (SD)	n = 125 90.7 (12.22)	n = 129 90.7 (12.25)	n = 128 91.2 (12.02)	n = 131 90.8 (11.70)	
Bidla medja (SD)	-7.0 (20.07)	-13.6 (21.45)	-13.2 (20.14)	-16.1 (20.36)	--
Valur-P (vs. Plaċebo)	--	0.015	0.017	< 0.001	--
<b>R092670-SCH-201</b>					
Linja bażi medja (SD)	n = 66 87.8 (13.90)		n = 63 88.0 (12.39)	n = 68 85.2 (11.09)	
Bidla medja (SD)	6.2 (18.25)	--	-5.2 (21.52)	-7.8 (19.40)	--
Valur-P (vs. Plaċebo)	--	--	0.001	< 0.0001	--

\* Għall-istudju R092670-PSY-3007 inghatat doża inizjali ta' 150 mg lill-individwi kollha fil-gruppi tat-trattament b'Xeplion f'jum 1 segwita mid-doża assenjata wara.

Nota: Bidla negattiva fil-punteġġ tindika titjib.

#### *Żamma tal-kontroll tas-sintomi u ttardjar tar-rikaduta tal-iskizofrenja*

L-effikaċja ta' Xeplion fiż-żamma tal-kontroll tas-sintomi u l-ittardjar tar-rikaduta tal-iskizofrenja kienet stabbilita fi studju fuq żmien itwal, *double-blind*, ikkontrollat mill-plaċebo, b'doża flessibbli li kien jinvolvi 849 individwu adult mhux anzjani li kienu jissodisfaw il-kriterji DSM-IV għall-iskizofrenja. Dan l-istudju kien jinkludi trattament akut open-label ta' 33 ġimgha u fażi ta' stabbilizzazzjoni, fażi randomised, *double-blind* u kkontrollata bil-plaċebo għall-osservazzjoni ta' rikaduti, u perijodu ta' estensjoni ta' 52 ġimgha open-label. F'dan l-istudju, id-doži ta' Xeplion kienu jinkludu 25, 50, 75, u 100 mg mogħtija kull xahar; id-doża ta' 75 mg kienet permessa biss fl-estensjoni open-label ta' 52 ġimgha. Fil-bidu l-individwi ngħataw doži flessibbli (25-100 mg) ta' Xeplion matul perijodu ta' transizzjoni ta' 9 ġimghat, segwit minn perijodu ta' manteniment ta' 24 ġimgha, fejn l-individwi kienu meħtieġa li jkollhom punteġġ tal-PANSS ta'  $\leq 75$ . L-aġġustamenti fid-doži kienu permessi biss fl-ewwel 12-il ġimgha tal-perijodu ta' manteniment. Total ta' 410 pazjenti stabbilizzati ntgħażlu b'mod randomised għal Xeplion (tul medjan ta' 171 jum [medda jum 1 sa 407 ijiem]) jew għal plaċebo (tul medjan ta' 105 jum [medda 8 ijiem sa 441 jum]) sakemm kellhom rikaduta tas-sintomi tal-iskizofrenja fil-fażi *double-blind* ta' tul varjabbli. Il-prova twaqqfet kmieni għal raġunijiet ta' effikaċja minhabba li kien osservat żmien itwal b'mod sinifikanti għar-rikaduta ( $p < 0.0001$ , Figura 1) f'pazjenti kkurati b'Xeplion meta mqabbel mal-plaċebo (proporzjon ta' periklu = 4.32; 95% CI: 2.4-7.7).



**Figura 1:** Ċart Kaplan-Meier taż-Żmien sar-Rikaduta – Analizi Interim (Sett ta’ Analizi Intenzjoni-biex-Tikkura)

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini nehiet l-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bi Xeplion fis-subsettijiet kollha tal-popolazzjoni pedjatrika bi skizofrenija. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment u distribuzzjoni

Paliperidone palmitate huwa l-medicina mhux attiva palmitate ester ta’ paliperidone. Minhabba s-solubilità baxxa hafna tiegħu fl-ilma, paliperidone palmitate jinħall bil-mod wara li jiġi injettat fil-muskolu qabel jiġi idrolizzat għal paliperidone u assorbit fiċ-ċirkolazzjoni sistemika. Wara doża waħda fil-muskolu, il-koncentrazzjonijiet ta’ paliperidone fil-plażma jitilgħu bil-mod sakemm jilhqqu koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma b’ $T_{max}$  medjan ta’ 13-il jum. Ir-rilaxx tas-sustanza attiva jibda sa mill-ewwel jum u jdum għal mill-inqas 4 xhur.

Wara injezzjoni ta’ doži singoli (25-150 mg) fil-muskolu, fl-ispalla ġie osservat  $C_{max}$  b’medja ta’ 28% oghla meta mqabbel ma’ injezzjoni fil-muskolu tal-warrani. Iż-żewġ injezzjonijiet inizjali ġol-muskolu tad-deltoid ta’ 150 mg fl-ewwel jum u 100 mg fit-8 jum jgħinu sabiex jinkisbu koncentrazzjonijiet terapewtiċi malajr. Il-profil ta’ rilaxx u l-iskema ta’ dożar ta’ Xeplion tirriżulta f’koncentrazzjonijiet terapewtiċi sostnuti. L-esponiment totali ta’ paliperidone wara l-għoti ta’ Xeplion kien proporzjonali mad-doża fuq firxa ta’ doži bejn il-25 u l-150 mg, u inqas minn proporzjonali mad-doża għas- $C_{max}$  fil-każ ta’ doži li jaqzbu l-50 mg. Il-proporzjon medju bejn l-ogħla u l-anqas koncentrazzjonijiet fl-istat fiss għal doża ta’ Xeplion ta’ 100 mg kien ta’ 1.8 wara l-għoti fil-warrani u ta’ 2.2 wara l-għoti fid-

deltojd. Il-*half-life* apparenti medjana ta' paliperidone wara l-ghoti ta' Xeplion fil-medda ta' dozi ta' 25-150 mg kienet tvarja bejn 25 u 49 jum.

Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' paliperidone palmitate wara l-ghoti ta' Xeplion hija ta' 100%.

Wara l-ghoti ta' paliperidone palmitate, l-enantjomeri (+) u (-) ta' paliperidone jinbidlu bejniethom, filwaqt li jilhqu proporzjon AUC (+) għal (-) ta' madwar 1.6-1.8.

L-irbit mal-proteina tal-plażma ta' paliperidone raċemiku huwa ta' 74%.

#### Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Ġimgħa wara l-amministrazzjoni ta' doża waħda orali ta' 1 mg, <sup>14</sup>C-paliperidone li jerhi l-mediċina b'mod immedjat, 59% tad-doża tneħhiet bla bdil mal-awrina, li jindika li paliperidone ma jiġix metabolizzat b'mod estensiv mill-fwied. Bejn wiehded u iehor 80% tar-radjuattività li giet amministrata ngabret mill-awrina u 11% fl-ippurgar. Ġew identifikati erba' mogħdijiet metabolici *in vivo*, li l-ebda waħda minnhom ma kienet twassal għal iktar minn 6.5% tad-doża: dealkilazzjoni, idroksilazzjoni, deidroġenazzjoni, u xizzjoni tal-benzisoxazole. Għalkemm studji *in vitro* jissuggerixxu li CYP2D6 u CYP3A4 għandhom sehem fil-metaboliżmu ta' paliperidone, m'hemmx evidenza *in vivo* li dawn l-isozimi għandhom sehem sinifikanti fil-metaboliżmu ta' paliperidone. Diversi analiżijiet tal-karatteristiċi farmakokinetiċi fil-popolazzjoni ma wrew l-ebda differenza fit-tneħħija apparenti ta' paliperidone wara l-amministrazzjoni ta' paliperidone orali bejn metabolizzaturi estensivi u metabolizzaturi dgħajfa ta' sustrati ta' CYP2D6. Studji *in vitro* fil-mikrożomi tal-fwied tal-bnedmin urew li paliperidone ma jinibixxix b'mod sostanzjali l-metaboliżmu ta' prodotti mediċinali metabolizzati bl-isozimi taċ-ċitokroma P450, inklużi CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, u CYP3A5.

Studji *in vitro* urew li paliperidone huwa sustrat ta' P-gp u inibitur dgħajjed ta' P-gp f'koncentrazzjonijiet għoljin. M'hemmx tagħrif *in vivo* disponibbli u r-rilevanza klinika mhijiex magħrufa.

#### Injezzjoni ta' paliperidone palmitate b'azzjoni fit-tul meta mqabbla ma' paliperidone orali b'rilaxx fit-tul

Xeplion huwa maħsub sabiex iwassal paliperidone fuq perijodu ta' kull xahar filwaqt li paliperidone orali b'rilaxx fit-tul jingħata kuljum. Il-kors inizjali għal Xeplion (150 mg/100 mg fil-muskolu tad-deltojd f'jum 1/jum 8) kien maħsub sabiex jinkisbu malajr il-koncentrazzjonijiet ta' paliperidone fi stat fess meta tinbeda l-kura mingħajr l-użu ta' supplimenti orali.

B'mod ġenerali, il-livelli globali tal-plażma fil-bidu b'Xeplion kienu jaqgħu fil-medda ta' esponiment osservata b'paliperidone orali ta' 6-12 mg b'rilaxx fit-tul. L-użu tal-kors inizjali b'Xeplion kien iħalli lill-pazjenti jibqgħu f'din il-medda ta' esponiment ta' paliperidone orali ta' 6-12 mg b'rilaxx fit-tul anki fil-ġranet ta' koncentrazzjoni minima ta' qabel id-doża (jum 8 u jum 36). Minħabba d-differenza fil-profilu farmakokinetiċi medjani bejn iż-żewġ prodotti mediċinali, għandha tintuża kawtela meta jsir paragon dirett bejn il-karatteristiċi farmakokinetiċi tagħhom.

#### Indeboliment epatiku

Paliperidone mhuwiex metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied. Għalkemm Xeplion ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku, m'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-dozi f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif sa moderat. Fi studju b'paliperidone orali f'individwi b'indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh Klassi B), il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' paliperidone ħieles kienu simili għal dawk ta' individwi f'saħħithom. Ma sarx studju dwar paliperidone fuq pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

## Indeboliment renali

Id-dispożizzjoni ta' doża waħda orali ta' pillola paliperidone 3 mg b'rilaxx fit-tul giet studjata f'individwi bi gradi differenti ta' funzjoni renali. L-eliminazzjoni ta' paliperidone naqset aktar ma naqset l-istima tat-tneħħija tal-kreatinina. It-tneħħija totali ta' paliperidone naqset b'medja ta' 32% f'individwi b'indeboliment ħafif tal-funzjoni renali (CrCl = 50 sa < 80 mL/min), b'64% f'indeboliment moderat (CrCl = 30 sa < 50 mL/min), u 71% f'indeboliment sever (CrCl = 10 sa < 30 mL/min), li jikkorrispondi għal żieda medja fl-esponiment (AUC<sub>inf</sub>) ta' 1.5, 2.6, u 4.8 darbiet, rispettivament, meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom. Skont għadd żgħir ta' osservazzjonijiet b'Xeplion f'individwi b'indeboliment renali ħafif u simulazzjonijiet farmakokinetiċi, hija rakkomandata doża mnaqqsa (ara sezzjoni 4.2).

## Anzjani

Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni ma wriet l-ebda evidenza ta' differenzi farmakokinetiċi marbuta mal-età.

## Indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI)/piż tal-ġisem

Studji farmakokinetiċi b'paliperidone palmitate urew konċentrazzjonijiet kemmxejn aktar baxxi ta' paliperidone fil-plażma f'pazjenti li għandhom piż żejjed jew obeżità meta mqabbla ma' pazjenti b'piż normali (ara sezzjoni 4.2).

## Razza

Analizi tad-dejta dwar il-farmakokinetika tal-popolazzjoni minn studji b'paliperidone orali ma uriet l-ebda evidenza ta' differenzi marbuta mar-razza fil-farmakokinetika ta' paliperidone wara l-amministrazzjoni ta' Xeplion.

## Sess

Ma kien hemm l-ebda differenza klinika sinifikanti bejn in-nisa u l-irġiel.

## Tipjip

Fuq il-baži ta' studji *in vitro* li użaw enzimi tal-fwied uman, paliperidone mhux sustrat għal CYP1A2; għalhekk, it-tipjip mhux suppost li jkollu effetti fuq il-farmakokinetika ta' paliperidone. L-effetti tat-tipjip fuq il-farmakokinetika ta' paliperidone ma ġiex studjat bi Xeplion. Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni bbażata fuq dejta dwar pilloli orali ta' paliperidone b'rilaxx fit-tul uriet esponiment kemmxejn inqas għal paliperidone f'min ipejjep meta mqabbla ma' min ma jpejjipx. Id-differenza aktarx li ma jkollhiex rilevanza klinika.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Studji tossikoloġiċi b'doża ripetuta ta' paliperidone palmitate injettat fil-muskolu (il-formulazzjoni ta' xahar) u paliperidone mogħti mill-ħalq fuq il-far u l-kelb wrew b'mod ewlieni effetti farmakoloġiċi, bħal sedazzjoni u effetti medjati mill-prolactin fuq il-glandoli mammariji u l-ġenitali. L-annimali li ġew ikkurati b'paliperidone palmitate kellhom reazzjoni ta' infjammazzjoni fis-sit ta' fejn ingħatat l-injezzjoni fil-muskolu. Xi drabi seħhet formazzjoni ta' axcess.

Fi studji dwar ir-riproduzzjoni fil-far fejn intuża risperidone orali, li jiġi konvertit b'mod estensiv għal paliperidone fil-firien u l-bnedmin, deħru effetti avversi fuq it-tnaqqis fil-piż tat-twelid u s-sopravvivenza tal-frieħ. Ma ġewx osservati embrijotossicità jew malformazzjonijiet wara l-għoti ta' paliperidone palmitate fil-muskolu lil firien tqal sal-ogħla doża (160 mg/kg/kuljum) li tikkorrispondi għal 4.1 drabi l-livell ta' espożizzjoni fil-bnedmin bid-doża massima rakkomandata ta' 150 mg. Meta ngħataw antagonisti oħrajn tad-dopamina lil annimali tqal, dawn kellhom effetti negattivi fuq it-tagħlim u l-iżvilupp motorju tal-frieħ.



Paliperidone palmitate u paliperidone ma kinux ġenotossiċi. Fi studji dwar il-karċinoġenicità orali ta' risperidone fil-firien u l-ġrieden, dehru żidiet fl-adenomi tal-glandoli pitwitarji (fil-ġurdien), adenomi endokrinali fil-frixa (fil-far) u adenomi tal-glandoli mammarji (fiż-żewġ speċi). Il-potenzjal karċinoġeniku ta' paliperidone palmitate injettat fil-muskoli ġie evalwat fil-firien. Kien hemm żieda statistikament rilevanti fl-adenokarċinomi tal-glandoli mammarji tal-firien nisa b' 10, 30 u 60 mg/kg/xahar. Il-firien maskili urew żieda statistikament rilevanti fl-adenomi u l-karċinomi tal-glandoli mammarji bi 30 u 60 mg/kg/xahar li huwa 1.2 u 2.2 darbiet il-livell ta' esponiment bid-doża massima ta' 150 mg rakkomandata fil-bnedmin. Dawn it-tumuri jistgħu jkunu marbuta ma' antagoniżmu tad-dopamina D2 fit-tul u iperprolaktinemija. Mhijiex magħrufa r-rilevanza ta' dawn l-osservazzjonijiet ta' tumuri f'animal gerriema għar-riskju għall-bnedmin.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Polysorbate 20  
Polyethylene glycol 4 000  
Citric acid monohydrate  
Disodium hydrogen phosphate anhydrous  
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate  
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-PH)  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

#### 100 mg

Suspensjoni ta' 1 mL f' siringa mimlija għal-lest (cyclic-olefin-copolymer) bi planger li jinżel u jitla', 'backstop' u tapp fit-tarf (lastku bromobutyl) b'labra ta' pulzier u nofs (1 ½ pulzier), ta' ħxuna 22G (0.72 mm x 38.1 mm) u b'labra ta' pulzier (1 pulzier), ta' ħxuna 23G (0.64 mm x 25.4 mm).

#### 150 mg

Suspensjoni ta' 1.5 mL f' siringa mimlija għal-lest (cyclic-olefin-copolymer) bi planger li jinżel u jitla', 'backstop' u tapp fit-tarf (lastku bromobutyl) b'labra ta' pulzier u nofs (1 ½ pulzier), ta' ħxuna 22G (0.72 mm x 38.1 mm) u b'labra ta' pulzier (1 pulzier), ta' ħxuna 23G (0.64 mm x 25.4 mm).

Daqsijiet tal-pakkett:

Il-pakkett fih siringa mimlija għal-lest u 2 labriet

Pakkett tat-trattament inizjali:

Kull pakkett fih pakkett wiehed ta' Xeplion 150 mg u pakkett wiehed ta' Xeplion 100 mg

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/672/006

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 04 ta' Marzu 2011  
Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Diċembru 2015

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ta' tabib.

## **C. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN**

### **KARTUNA**

#### **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xeplion 25 mg suspensjoni li terġi l-mediċina bil-mod għall-injezzjoni  
Paliperidone

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull siringa mimlija għal-lest fiha paliperidone palmitate ekwivalenti għal 25 mg paliperidone.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: Polysorbate 20, Polyethylene glycol 4 000, Citric acid monohydrate, Disodium hydrogen phosphate anhydrous, Sodium dihydrogen phosphate monohydrate, Sodium hydroxide, Ilma għall-injezzjonijiet.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni li terġi l-mediċina bil-mod għall-injezzjoni.  
siringa 1 mimlija għal-lest ta' 0.25 mL  
2 labriet

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għal ġol-muskoli

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

#### **8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

#### **9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/672/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

xep lion 25 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Xeplion 25 mg injezzjoni  
Paliperidone  
IM

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

25 mg

**6. OHRAJN**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN**

### **KARTUNA**

#### **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xeplion 50 mg suspensjoni li terġi l-medicina bil-mod għall-injezzjoni  
Paliperidone

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull siringa mimlija għal-lest fiha paliperidone palmitate ekwivalenti għal 50 mg paliperidone.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: Polysorbate 20, Polyethylene glycol 4 000, Citric acid monohydrate, Disodium hydrogen phosphate anhydrous, Sodium dihydrogen phosphate monohydrate, Sodium hydroxide, Ilma għall-injezzjonijiet.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni li terġi l-medicina bil-mod għall-injezzjoni.  
siringa 1 mimlija għal-lest ta' 0.5 mL  
2 labriet

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għal ġol-muskoli

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

#### **8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

#### **9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/672/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

xeplion 50 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Xeplion 50 mg injezzjoni  
Paliperidone  
IM

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

50 mg

**6. OHRAJN**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN**

### **KARTUNA**

#### **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xeplion 75 mg suspensjoni li terġi l-medicina bil-mod għall-injezzjoni  
Paliperidone

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull siringa mimlija għal-lest fiha paliperidone palmitate ekwivalenti għal 75 mg paliperidone.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: Polysorbate 20, Polyethylene glycol 4 000, Citric acid monohydrate, Disodium hydrogen phosphate anhydrous, Sodium dihydrogen phosphate monohydrate, Sodium hydroxide, Ilma għall-injezzjonijiet.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni li terġi l-medicina bil-mod għall-injezzjoni.  
siringa 1 mimlija għal-lest ta' 0.75 mL  
2 labriet

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għal ġol-muskoli

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

#### **8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

#### **9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/672/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

xep lion 75 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Xeplion 75 mg injezzjoni  
Paliperidone  
IM

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

75 mg

**6. OHRAJN**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN**

### **KARTUNA**

#### **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xeplion 100 mg suspensjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-injezzjoni  
Paliperidone

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull siringa mimlija għal-lest fiha paliperidone palmitate ekwivalenti għal 100 mg paliperidone.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: Polysorbate 20, Polyethylene glycol 4 000, Citric acid monohydrate, Disodium hydrogen phosphate anhydrous, Sodium dihydrogen phosphate monohydrate, Sodium hydroxide, Ilma għall-injezzjonijiet.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-injezzjoni.  
siringa 1 mimlija għal-lest ta' 1 mL  
2 labriet

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għal ġol-muskoli

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

#### **8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

#### **9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.



**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/672/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

xep lion 100 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Xeplion 100 mg injezzjoni  
Paliperidone  
IM

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

100 mg

**6. OHRAJN**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN**

### **KARTUNA**

#### **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xeplion 150 mg suspensjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-injezzjoni  
Paliperidone

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull siringa mimlija għal-lest fiha paliperidone palmitate ekwivalenti għal 150 mg paliperidone.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: Polysorbate 20, Polyethylene glycol 4 000, Citric acid monohydrate, Disodium hydrogen phosphate anhydrous, Sodium dihydrogen phosphate monohydrate, Sodium hydroxide, Ilma għall-injezzjonijiet.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-injezzjoni.  
siringa 1 mimlija għal-lest ta' 1.5 mL  
2 labriet

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għal ġol-muskoli

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

#### **8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

#### **9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/672/005

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

xep lion 150 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Xeplion 150 mg injezzjoni  
Paliperidone  
IM

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

150 mg

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
PAKKETT TAL-BIDU TAL-KURA  
TIKKETTA TA' BARRA (INKLUŻ IL-KAXXA L-BLU)**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xeplion 150 mg  
Xeplion 100 mg  
suspensjoni li terhi l-mediċina bil-mod għall-injezzjoni  
Paliperidone

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Xeplion 150 mg: Kull siringa mimlija għal-lest fiha paliperidone palmitate ekwivalenti għal 150 mg paliperidone.  
Xeplion 100 mg: Kull siringa mimlija għal-lest fiha paliperidone palmitate ekwivalenti għal 100 mg paliperidone.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: Polysorbate 20, Polyethylene glycol 4 000, Citric acid monohydrate, Disodium hydrogen phosphate anhydrous, Sodium dihydrogen phosphate monohydrate, Sodium hydroxide, Ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni li terhi l-mediċina bil-mod għall-injezzjoni.

Pakkett tat-trattament inizjali

Kull pakkett fih 2 siringi mimlijin għal-lest:

Siringa 1 mimlija għal-lest ta' paliperidone 150 mg f' 1.5 mL u 2 labriet

Siringa 1 mimlija għal-lest ta' paliperidone 100 mg f' 1 mL u 2 labriet

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-muskoli

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/672/006

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

xepion 100 mg  
xepion 150 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA (150 mg SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST, KOMPONENT TAL-PAKKETT TAL-BIDU TAL-KURA – MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xeplion 150 mg suspensjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-injezzjoni  
Paliperidone

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull siringa mimlija għal-lest fiha paliperidone palmitate ekwivalenti għal 150 mg paliperidone.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: Polysorbate 20, Polyethylene glycol 4 000, Citric acid monohydrate, Disodium hydrogen phosphate anhydrous, Sodium dihydrogen phosphate monohydrate, Sodium hydroxide, Ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-injezzjoni.

Jum 1

Siringa 1 mimlija għal-lest f' 1.5 mL

2 labriet

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-muskoli

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/672/006

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

xeplion 150 mg

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA (100 mg SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST, KOMPONENT TAL-PAKKETT TAL-BIDU TAL-KURA – MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xeplion 100 mg suspensjoni li terhi l-mediċina bil-mod għall-injezzjoni  
Paliperidone

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull siringa mimlija għal-lest fiha paliperidone palmitate ekwivalenti għal 100 mg paliperidone.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: Polysorbate 20, Polyethylene glycol 4 000, Citric acid monohydrate, Disodium hydrogen phosphate anhydrous, Sodium dihydrogen phosphate monohydrate, Sodium hydroxide, Ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni li terhi l-mediċina bil-mod għall-injezzjoni

Jum 8

Siringa 1 mimlija għal-lest f' 1 mL

2 labriet

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-muskoli

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA****8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/672/006

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

xeplion 100 mg

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

**Xeplion 25 mg suspensjoni li terhi l-mediċina bil-mod għall-injezzjoni**  
**Xeplion 50 mg suspensjoni li terhi l-mediċina bil-mod għall-injezzjoni**  
**Xeplion 75 mg suspensjoni li terhi l-mediċina bil-mod għall-injezzjoni**  
**Xeplion 100 mg suspensjoni li terhi l-mediċina bil-mod għall-injezzjoni**  
**Xeplion 150 mg suspensjoni li terhi l-mediċina bil-mod għall-injezzjoni**

Paliperidone

**Aqra l-fuljett ta' taghrif kollu bir-reqqa qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhum Xeplion u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Xeplion
3. Kif għandek tuża Xeplion
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Xeplion
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### **1. X'inhum Xeplion u għalxiex jintuża**

Xeplion fih is-sustanza attiva paliperidone li tappartjeni għall-klassi ta' mediċini antipsikotiċi u jintuża bħala kura ta' manteniment għas-sintomi tal-iskizofrenija f'pazjenti adulti stabbiliti fuq paliperidone jew risperidone.

Jekk inti rrispondejt għall-kura b'paliperidone jew risperidone fil-passat u għandek sintomi minn hfiel sa moderati, it-tabib tiegħek jista' jibda kura b'Xeplion mingħajr stabilizzazzjoni minn qabel b'paliperidone jew risperidone.

L-iskizofrenija hija marda b'sintomi "pożittivi" u "negattivi". Pożittivi tfisser sintomi żejda li normalment ma jkunux preżenti. Pereżempju, persuna li tbat minn skizofrenija tista' tisma vuċijiet jew tara affarijiet li ma jkunux hemm (imsejha allucinazzjonijiet), temmen affarijiet li m'humiex veri (imsejha delużjonijiet), jew ikollha suspetti mhux tas-soltu f'persuni oħrajn. Negattivi tfisser nuqqas ta' mgħiba jew sentimenti li s-soltu jkunu preżenti. Pereżempju, persuna li tbat minn skizofrenija tista' tidher magħluqa fiha nfisha u tista' ma jkollhiex reazzjonijiet emozzjonali jew ikollha diffikultajiet biex titkellem b'mod ċar u loġiku. Persuni li jkollhom din il-marda jistgħu wkoll iħossuhom depressi, anzjużi, haġja, jew taht tensjoni.

Xeplion jista' jgħin biex itaffi s-sintomi tal-marda tiegħek u jwaqqaf is-sintomi tiegħk milli jġu lura.

### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Xeplion**

#### **Tużax Xeplion**

- jekk inti allergiku għal paliperidone jew għal xi ingredjenti oħra ta' din il-mediċina (imniżżla f'sezzjoni 6).
- jekk inti allergiku għal xi mediċina antipsikotika oħra inkluża s-sustanza risperidone.

#### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Xeplion.

Din il-medicina ma gietx studjata f'pazjenti anzjani li jbatu minn dimenzja. Madankollu, il-pazjenti anzjani bid-dimenzja, li huma kkurati b'tipi simili oħrajn ta' medicina, jista' jkollhom riskju akbar ta' puplesija jew mewt (ara sezzjoni 4, effetti sekondarji li jista' jkollu).

Il-medicini kollha jkollhom effetti sekondarji u xi whud mill-effetti sekondarji ta' din il-medicina jistghu jaggravaw is-sintomi ta' kundizzjonijiet mediċi oħrajn. Għal din ir-raġuni, huwa importanti li tiddiskuti mat-tabib tiegħek kwalunkwe waħda minn dawn il-kundizzjonijiet li ġejjin li jistghu jiggravaw waqt il-kura b'din il-medicina:

- jekk tbatu mill-marda ta' Parkinson
- jekk qatt ġejt iddijanostikat b'kundizzjoni li s-sintomi tagħha jinkludu temperatura għolja u ebusija tal-muskoli (magħrufa wkoll bħala Sindromu Malinn Newrolettiku)
- jekk qatt kellek ċaqliq mhux normali fl-ilsien jew fil-wiċċ (Diskajnezja Tardiva).
- jekk inti taf li fil-passat kellek livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demm (li setgħu kienu jew ma kinux ikkawżati minn mediċini oħra)
- jekk inti dijabatiku jew suxxettibbli għad-dijabete
- jekk kellek kanċer tas-sider jew tumor fil-glandola pitwitarja f'moħħok
- jekk għandek xi mard tal-qalb jew tieħu kura għal mard tal-qalb li jagħmlek suxxettibbli għal pressjoni baxxa tad-demm
- jekk għandek pressjoni baxxa meta tqum bilwieqfa jew tqum bilqegħda minn mimdud f'daqqa waħda
- jekk tbatu minn epilessija
- jekk għandek problemi fil-kliewi
- jekk għandek problemi fil-fwied
- jekk ikollok erezzjoni fit-tul u/jew bl-uġiġħ
- jekk għandek problemi sabiex tikkontrolla t-temperatura tal-ġisem jew shana żejda
- jekk inti għandek livell għoli mhux normali tal-ormon prolactin fid-demm tiegħek jew jekk hemm possibbiltà li inti għandek tumor li jiddependi mill-prolactin
- jekk inti jew xi hadd iehor fil-familja għandu passat ta' tagħqid tad-demm, peress li l-antipsikotiċi ġew assoċjati mal-formazzjoni ta' tagħqid tad-demm

Jekk għandek kwalunkwe waħda minn dawn il-kundizzjonijiet, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek għaliex jista' jkun jeħtieġ jaġġustalek id-doża tiegħek jew jissorveljak għal xi żmien.

Minhabba li f'pazjenti li kienu qed jieħdu din il-medicina dehru b'mod rari ħafna numri baxxi b'mod perikoluż ta' ċertu tip ta' ċellula bajda tad-demm li jkun hemm b'żonnha biex tiġġieled infezzjonijiet fid-demm tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-għadd ta' ċelluli bojod fid-demm tiegħek.

Anke jekk qabel inti ttollerajt paliperidone jew risperidone mill-ħalq, b'mod rari jseħħu reazzjonijiet allergiċi wara li wieħed jirċievi injezzjonijiet ta' Xeplion. Fittex attenzjoni mediċa minnufih jekk ikollok raxx, nefha fi griżmejk, ħakk, jew problemi biex tieħu n-nifs minhabba li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika serja.

Din il-medicina tista' ġġieghlek iżżid fil-piż. Żieda sinifikanti fil-piż tista' taffettwalek saħħek b'mod avvers. It-tabib tiegħek għandu jkejjel il-piż tiegħek b'mod regolari.

Minhabba li f'pazjenti li kienu qed jieħdu din il-medicina dehret id-dijabete mellitus jew taħrix ta' dijabete mellitus li kienet hemm diġà, it-tabib tiegħek għandu jiċċekkja għal sinjali ta' zokkor għoli fid-demm. F'pazjenti li diġà għandhom id-dijabete mellitus iz-zokkor fid-demm għandu jitkejjel b'mod regolari.

Minhabba li din il-medicina tista' tnaqqaslek l-impuls li tirremetti, hemm possibbiltà li jista' jostor ir-reazzjoni normali tal-ġisem għall-ingestjoni ta' sustanzi tossiċi jew kundizzjonijiet mediċi oħrajn. Waqt operazzjoni tal-ġajjn għal-lenti li tissaħħab (katarretta), il-pupilla (iċ-ċirku iswed f'nofs għajnejk) tista' ma tikbirx fid-daqs kif meħtieġ. Ukoll, il-ħabba (il-parti kkulurita tal-ġajjn) tista' titharrek waqt l-intervent kirurġiku u dan jista' jwassal għal ħsara fl-għajnejn. Jekk qed tippjana li jkollok operazzjoni f'għajnejk, kun żgur li tgħarraf lit-tabib tiegħek li qed tieħu din il-medicina.

### **Tfal u adoloxxenti**

Din il-medicina mhijiex qeghda għal persuni li għandhom inqas minn 18-il sena.

### **Mediċini oħra u Xeplion**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, dan l-aħħar hadt jew stajt hadt xi mediċini oħra.

Meta tieħu din il-medicina ma' carbamazepine (medicina kontra l-epilessija u li tistabilizza l-burdata) tista' tkun meħtieġa bidla fid-doża tiegħek ta' din il-medicina.

Minhabba li din il-medicina taħdem primarjament fil-moħħ, l-interferenza minn mediċini oħrajn li jaħdmu fil-moħħ jistgħu johlqu esaġerazzjoni tal-effetti sekondarji bħal ngħas jew effetti oħrajn fuq il-moħħ bħal mediċini psikiatriċi, oħra, opjojdi, antiistamini u mediċini tal-irqad.

Minhabba li din il-medicina tista' tbaxxi l-pressjoni tad-demem, għandek toqgħod attent/a meta din il-medicina tintuża ma' mediċini oħrajn li jbaixxu l-pressjoni tad-demem.

Din il-medicina tista' tnaqqas l-effett ta' mediċini kontra l-marda ta' Parkinson u s-sindromu ta' nuqqas ta' kwiet fir-riglejn (eż., levodopa).

Din il-medicina tista' tikkawża anormalità fl-elettrokardjogramma (ECG) li turi tul ta' ħin għal impuls elettriku sabiex jivvjaġġa matul ċerta parti tal-qalb (magħrufa bħala "titwil tal-QT"). Mediċini oħrajn li għandhom dan l-effett jinkludu xi mediċini li jintużaw fil-kura tar-ritmu tal-qalb jew fil-kura tal-infezzjoni, u antipsikotiċi oħrajn.

Jekk inti suxxettibbli li tiżviluppa konvulzjonijiet, din il-medicina tista' żżidlek il-possibbiltà li jkollok minnhom. Mediċini oħrajn li għandhom dan l-effett jinkludu xi mediċini li jintużaw fil-kura tad-depressjoni jew fil-kura tal-infezzjoni, u antipsikotiċi oħrajn.

Xeplion għandu jintuża b'kawtela ma' mediċini li jżidu l-attività tas-sistema nervuża ċentrali (psikostimulanti bħal methylphenidate).

### **Xeplion mal-alkoħol**

L-alkoħol għandu jiġi evitat.

### **Tqala u treddigh**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispjazzar tiegħek qabel tieħu din il-medicina. M'għandekx tuża din il-medicina waqt it-tqala sakemm ma ddiskutejtx dwar dan mat-tabib tiegħek. Is-sintomi li ġejjin jistgħu jseħħu fi trabi tat-twelid, ta' ommijiet li użaw paliperidone fl-aħħar trimestru (l-aħħar tliet xhur tat-tqala tagħhom): roġhda, għebusija u/jew dgħjufija tal-muskoli, ħedla, aġitazzjoni, problemi bit-tehid tan-nifs, u diffikultà biex jerdgħu. Jekk it-tarbija tiegħek tiżviluppa xi wiehed minn dawn is-sintomi, jista' jkollok bżonn tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Din il-medicina tista' tgħaddi mill-omm għat-tarbija minn ġol-ħalib tas-sider u tista' tagħmel ħsara lit-tarbija. Għaldaqstant, m'għandekx tredda' meta tuża din il-medicina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Jista' jkollok sturdament, gheja kbira u problemi fil-vista waqt il-kura b'din il-medicina (ara sezzjoni 4). Dan għandu jkun ikkunsidrat f'każijiet fejn tkun meħtieġa viġilanza sħiħa, eż., meta ssuq karozza jew thaddem magni.

### **Xeplion fih sodium**

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull doża, li tista' tgħid huwa essenzjalment 'bla sodium'.



### 3. Kif ghandek tuża Xeplion

Din il-medicina tinghata mit-tabib tieghek jew minn professjonista iehor fil-qasam tal-kura tas-sahha. It-tabib tieghek jghidlek meta jkollok bzonn l-injezzjoni li jmiss. Huwa importanti li ma taqbiżx id-doża skedata tieghek. Jekk ma tistax tmur għall-appuntament tieghek għand it-tabib, kun żgur li çcempillu minnufih sabiex jagħmillek appuntament iehor mill-aktar fis possibbli.

Inti tircievi l-ewwel injezzjoni (150 mg) u t-tieni injezzjoni (100 mg) ta' din il-medicina fil-parti ta' fuq tad-driegħ madwar ġimgħa bogħod minn xulxin. Minn dakinhar 'il quddiem, inti tibda tieħu injezzjoni (fuq medda bejn 25 mg u 150 mg) darba fix-xahar jew fil-parti ta' fuq tad-driegħ jew fil-warrani.

Jekk it-tabib tieghek qed jaqilbek minn injezzjoni ta' risperidone li jaġixxi fit-tul għal din il-medicina, għandek tircievi l-ewwel injezzjoni ta' din il-medicina (fuq medda bejn 25 mg u 150 mg) jew fil-parti ta' fuq tad-driegħ jew fil-warrani fid-data li kien imissek l-injezzjoni li jmiss. Minn dakinhar 'il quddiem, inti tircievi injezzjoni (fuq medda bejn 25 mg u 150 mg) jew fil-parti ta' fuq tad-driegħ darba fix-xahar.

Skont is-sintomi tieghek, it-tabib jista' jżidlek jew inaqqaslek l-ammont ta' medicina li tircievi b'livell wiehed ta' doża meta tmur għall-injezzjoni ta' kull xahar tieghek.

#### Pazjenti bi problemi fil-kliewi

It-tabib tieghek jista' jaġġustalek id-doża ta' din il-medicina abbażi tal-funzjoni tal-kliewi tieghek. Jekk inti għandek problemi ħfief fil-kliewi t-tabib tieghek jista' jagħtik doża aktar baxxa. Jekk inti għandek problemi moderati jew gravi fil-kliewi din il-medicina m'għandhiex tintuża.

#### Anzjani

It-tabib tieghek jista' jnaqqaslek id-doża ta' din il-medicina jekk tonqoslok il-funzjoni tal-kliewi tieghek.

#### **Jekk tinghata Xeplion aktar milli suppost**

Din il-medicina tinghatalek taħt superviżjoni medika; għaldaqstant, huwa improbabbli li tinghata ż-żejjed.

Pazjenti li jkunu ngħataw paliperidone żejjed jista' jkollhom dawn is-sintomi li ġejjin: ngħas jew sedazzjoni, rata mgħaġġla tal-qalb, pressjoni baxxa tad-demem, elettrokardjogramma anormali (intraççar elettriku tal-qalb), jew çaqliq bil-mod jew anormali fil-wiçç, il-ġisem, id-dirġhajn jew ir-riglejn.

#### **Jekk tieqaf tuża Xeplion**

Jekk tieqaf tircievi l-injezzjonijiet tieghek, inti titlef l-effetti tal-medicina. M'għandekx tieqaf tuża din il-medicina sakemm ma jghidlekx it-tabib tieghek minħabba li s-sintomi tieghek jistgħu jiffaççaw mill-ġdid.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina jista' jkollha effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

#### **Għid lit-tabib immedjament jekk inti:**

- ikollok emboli tad-demem fil-vini, speçjalment fir-riglejn (sintomi jinkludu nefħa, uġiġħ u ħmura fis-sieq), li jistgħu jivvjaġġaw minn ġol-važi tad-demem għall-pulmuni u jikkawżaw uġiġħ fis-sider u diffikultà biex tieħu n-nifs. Jekk tinnota kwalunkwe minn dawn is-sintomi, fittex minnufih l-għajnuna medika.

- għandek dimenzja u jkollok bidla f'daqqa fl-istat mentali tiegħek, jew dgħjufija f'daqqa jew tneqqa f'wiċċek, dirgħajk hew riġlejk, speċjalment fuq naħa waħda, jew diskors li ma jinftehemx, anke għal perijodu taż-żmien qasir. Dawn jistgħu jkunu senjali ta' puplesija.
- ikollok deni, ebusija tal-muskoli, għaraq jew livell aktar baxx ta' koxjenza (disturb imsejjah 'Sindrome Newrolettiku Malinn'). Jista' jkun hemm bżonn kura medika immedjata.
- raġel u qed ikollok erezzjoni fit-tul u bl-uġiġħ. Din tissejjah prijapiżmu. Jista' jkun hemm bżonn kura medika immedjata.
- ikollok movimenti tal-ilsien, ħalq jew wiċċ tiegħek involontari u ritmiċi. Jista' jkun hemm bżonn irtirar tal-paliperidone.
- ikollok allergija severa kkaratterizzata minn deni, nefha fil-ħalq, fil-wiċċ, fiġ-ħufftejn jew fil-ilsien, qtuġħ ta' nifs, ħakk, raxx fil-ġilda u xi kultant tnaqqis fil-pessjoni tad-demem (li tammonta għal 'reazzjoni anafilattika'). Anke jekk qabel inti ttollerajt risperidone mill-ħalq jew paliperidone mill-ħalq, b'mod rari jseħħu reazzjonijiet allergiċi wara li wiehed jirċievi injezzjonijiet ta' paliperidone.
- qed tippjana li tagħmel operazzjoni f'għajnejk, aċċerta ruġek li tgħid lit-tabib tal-għajnejn li inti qed tiehu din il-medicina. Waqt operazzjoni fuq l-għajn għal lenti mtappna (katarretta), il-ħabba (il-parti kkulurita tal-għajn) tista' tiċċaqlaq waqt l-operazzjoni (magħruf bħala "sindrom tal-ħabba li titharrek") li jista' jwassal għal ħsara fl-għajn.
- inti konxju li għandek numru baxx b'mod perikoluż ta' ċertu tip ta' ċellula bajda tad-demem meħtieġa biex tiġġieled infezzjoni fid-demem tiegħek.

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jseħħu:

**Effetti sekondarji komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10**

- diffikultà biex torqod jew biex tibqa' rieqed.

**Effetti sekondarji komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10**

- sintomi ta' riħ, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, thossok qisek għandek l-influenza
- Xeplion jista' jżid il-livelli ta' ormon imsejjah "prolactin" li jinstab b'test tad-demem (li jista' jikkawża jew ma jikkawżax sintomi). Meta jseħħu sintomi ta' prolactin għoli, dawn jistgħu jinkludu (fl-irġiel) nefha fis-sider, diffikultà biex tinkiseb jew tinżamm erezzjoni, jew funzjoni sesswali ħażina oħra; (fin-nisa) skumdità fis-sider, ħruġ ta' ħalib mis-sider, menstrwazzjoni maqbuża, jew problemi oħra biċ-ċiklu tiegħek
- zokkor għoli fid-demem, zieda fil-piż, tnaqqis fil-piż, tnaqqis fl-apetit
- irritabbiltà, depressjoni, ansjetà
- parkinsoniżmu: Din il-kondizzjoni tista' tinkludi ċaqliq bil-mod jew indebolit, sensazzjoni ta' ebusija jew ġbid fil-muskoli (li jgħegħluk tiċċaqlaq bl-iskossi), u xi kultant anke sensazzjoni li ċ-ċaqliq "jingazza" imbagħad jerġa' jibda' mill-ġdid. Sinjali oħra ta' Parkinsoniżmu huma mixi bil-mod u bit-tkaxkir, roġħda f'parti tal-ġisem meta ma tkunx qed tiċċaqlaq, zieda fil-bzieq u/jew fit-tleġħib, u telf ta' espressjoni tal-wiċċ.
- irrikwitezza, thossok bi nġhas, jew inqas attent
- distonja: Din hija kundizzjoni li tinvolvi ġbid involuntarju bil-mod jew sostnut tal-muskoli. Filwaqt li tista' taffettwa kwalunkwe parti tal-ġisem (u tista' twassal għal qagħda mhux normali), distonja hafna drabi tinvolvi l-muskoli tal-wiċċ, inkluz ċaqliq mhux normali tal-għajnejn, tal-ħalq, tal-ilsien jew tax-xedaq.
- sturdament
- diskajnezja: Din hija kundizzjoni li tinvolvi ċaqliq involuntarju tal-muskoli, u tista' tinkludi ċaqliq ripetittiv, bl-iskossi, bi tkagħwiġ, jew għall-għarrieda.
- roġħda
- uġiġħ ta' ras
- rata mġhaġġla ta' taħbit tal-qalb
- pressjoni tad-demem għolja
- sogħla, imnieher imblukkat
- uġiġħ fl-addome, rimettar, nawsjia, stitikezza, dijarea, indigestjoni, uġiġħ tas-snien
- zieda fil-livelli tat-transaminases tal-fwied fid-demem tiegħek
- uġiġħ fl-għadam jew fil-muskoli, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fil-ġogi

- telf ta' menstrwazzjoni
- deni, dgħufija, gheja kbira
- reazzjoni fis-sit tal-injezzjonni, li tinkludi ħakk, uġigh jew nefha

### **Effetti sekondarji mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100**

- pulmonite, infezzjoni fis-sider (bronkite), infezzjoni tal-passaġġi tan-nifs, infezzjoni fis-sinus, infezzjoni fil-bużżieqa tal-awrina, infezzjoni fil-widnejn, infezzjoni bil-fungu fid-dwiefer, tonsillite, infezzjoni fil-ġilda
- tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demmm, tnaqqis fit-tip ta' ċelluli bojod tad-demmm li jgħinu biex jipproteġuk kontra infezzjoni, anemija
- reazzjoni allergika
- diabete jew dijabete li tmur għall-aġġar, zieda fl-insulina (ormon li jikkontrolla l-livelli ta' zokkor fid-demmm) fid-demmm tiegħek
- zieda fl-aptit
- telf ta' aptit li jwassal għal dgħufija fiżika minħabba nuqqas ta' ikel sustanzjuż u piż baxx tal-ġisem
- trigliceridi (tip ta' xaħam) għoljin fid-demmm, zieda fil-kolesterol fid-demmm tiegħek
- disturb fl-irqad, burdata ta' ferħ kbir (manija), tnaqqis fl-aptit sesswali, nervi, ħmar il-lejl
- diskajneżja tardiva (ċaqliq għall-għarrieda jew bl-iskossi li inti ma tistax tikkontrolla f'wiċċek, f'ilsienek, jew f'partijiet ohra ta' ġismek). Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk thoss ċaqliq ritmiku u involontarju tal-ilsien, tal-ħalq u tal-wiċċ. Jista' jkun li din il-medicina jkollha titwaqqaf.
- ħass ħażin, thoss bżonn bla sabar li ċċaqlaq partijiet minn ġismek, sturdament meta tqum bilwieqfa, disturb fl-attenzjoni, problemi bit-taħdit, telf jew sens mhux normali tat-togħma, sensazzjoni mnaqqsa għall-uġigh u l-ħass fil-ġilda, sensazzjoni ta' tneimm, tingiż jew titrix fil-ġilda
- vista mċajpra, infezzjoni fl-ghajjn jew "għajjn roża", għajjn xotta
- sensazzjoni li kollox qed idur bik (vertigo), żarżir fil-widnejn, uġigh fil-widnejn
- interruzzjoni fit-trasmissjoni ta' impulsi bejn il-partijiet ta' fuq u t'isfel tal-qalb, trasmissjoni ta' impulsi elettrici mhux normali fil-qalb, titwil tal-intervall QT mill-qalb tiegħek, taħbit tal-qalb li jiżdied mal-waqqaf, rata baxxa ta' taħbit tal-qalb, intraċċar elettriku mhux normali tal-qalb (elettrokardjogramma jew ECG), thoss tferfir jew taħbit qawwi f'sidrek (palpitazzjonijiet)
- pressjoni baxxa, pressjoni baxxa hekk kif tqum bilwieqfa (konsegwenza ta' dan, xi persuni li jkun qad jiehdu din il-medicina jistgħu jhossuhom qisu se jagħtihom ħass ħażin, storduti, jew jistgħu jintilfu minn sensihom meta jqumu bilwieqfa jew iqumu bilqieda f'daqqa waħda)
- qtugħ ta' nifs, griżmejn juġġu, tinfaġar mill-immieher
- skumdità fl-addome, infezzjoni fl-istonku jew fil-musrana, diffikultà biex tibra', ħalq xott
- titfa' ammont eċċessiv ta' gass
- zieda fil-GGT (enzima tal-fwied msejha gamma-glutamyltransferase) fid-demmm tiegħek, zieda fl-enzimi tal-fwied fid-demmm tiegħek
- ħorriqija, ħakk, raxx, jaqa' ix-xaġġar, ekzema, ġilda xotta, ħmura fil-ġilda, akne, axxess taħt il-ġilda
- zieda fis-CPK (creatine phosphokinase) fid-demmm tiegħek, enzima li xi drabi tintreħa meta jkun hemm diżintegrazzjoni tal-muskoli
- spażmi fil-muskoli, ebusija fil-ġogi, dgħufija fil-muskoli
- inkontinenza (nuqqas ta' kontroll) tal-awrina, tgħaddi l-awrina b'mod frekwenti, uġigh meta tgħaddi l-awrina
- impotenza, disturb fl-eġakulazzjoni, menstrwazzjoni maqbuża jew problemi ohra biċ-ċiklu tiegħek (nisa), żvilupp ta' sider fl-irġiel, funzjoni sesswali ħażina, uġigh fis-sider, tnixxija ta' ħalib mis-sider
- nefha fil-wiċċ, fil-ħalq, fl-ghajnejn, jew fix-xofftejn, nefha fil-ġisem, fid-dirgħajn jew fir-riglejn
- zieda fit-temperatura tal-ġisem
- bidla fil-mod kif timxi
- uġigh fis-sider, skumdità fis-sider, thossok ma tiflaħx
- ġilda tibbies

- waqgħa

### **Effetti sekundarji rari: jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000**

- infezzjoni fl-ghajnejn
- infjammazzjoni fil-ġilda kkawżata minn dud irqiq parassitiku (*mite*), tfarfir u hakk fil-qorriegħa jew fil-ġilda
- zieda fl-eosinofili (tip ta' ċellula tad-demmm bajda) fid-demmm tiegħek
- tnaqqis fil-plejtlits (ċelluli tad-demmm li jgħinu d-demmm jieqaf milli jkompli ħiereg)
- ċaqliq tar-ras
- tnixxija mhux f'lokha ta' ormon li jikkontrolla l-volum tal-awrina
- zokkor fl-awrina
- kumplikazzjonijiet ta' dijabete li mhux kontrollat li huma ta' theddid għall-ħajja
- livell baxx ta' zokkor fid-demmm
- xorb eċċessiv ta' ilma
- ma tiċċaqqlaqx jew ma tirrispondix waqt li tkun imqajjem/ma (katatonja)
- konfużjoni
- timxi waqt li tkun rieqed/a
- nuqqas ta' emozzjoni
- ma jkunx jista' jkollok orgażmu
- sindrome newrolettiku malinn (konfużjoni, koxxjenza mnaqqsa jew telf mis-sensi, deni għoli, u ebusija severa fil-muskoli), problemi fil-važi tad-demmm fil-moħħ, inkluż telf f'daqqa ta' provvista tad-demmm lejn il-moħħ (puplesija jew "puplesija żgħira"), ma tirrispondix għall-istimuli, telf ta' koxxjenza, livell baxx ta' koxxjenza, konvulżjoni (aċċessjoni), disturb fil-bilanċ
- koordinazzjoni anormali
- glawkoma (zieda fil-pressjoni ġewwa l-boċċa tal-ghajjn)
- problemi biċ-ċaqliq ta' ghajnejk, tidwir tal-ghajnejn, sensitività żejda tal-ghajnejn għad-dawl, zieda fid-dmugħ, ħmura fl-ghajnejn
- fibrillazzjoni tal-atriju (ritmu mhux normali tal-qalb), qalb tħabbat b'mod irregolari
- tagħqid tad-demmm fil-pulmuni li jikkawża uġiġħ fis-sider u diffikultà biex tieħu n-nifs. Jekk inti tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi fittex parir mediku immedjatament.
- ikollok tagħqid tad-demmm fil-vini speċjalment fir-riġlejn (sintomi jinkludu nefħa, uġiġħ u ħmura fis-sieq). Jekk tinnota kwalunkwe minn dawn is-sintomi, fittex minnufih l-ghajjnuna medika
- fwawar
- problemi biex tieħu nifs waqt l-irqad (apnea tal-irqad)
- kongestjoni fil-pulmuni, kongestjoni fil-passaġġi tat-teħid tan-nifs
- ħsejjes ta' tifqigħ fil-pulmun, tisfir
- infjammazzjoni tal-frixa, ilsien minfuħ, inkontinenza tal-ippurgar, ippurgar iebes ħafna
- sadda fil-musrana
- xofftejn maqsuma
- raxx fil-ġilda marbut mal-medicina, ġilda teħxien, brija
- diżintegrazzjoni tal-fibri tal-muskoli u uġiġħ fil-muskoli (rabdomijolosi)
- nefħa fil-ġogi
- ma tkunx tista' tgħaddi l-awrina
- skumdità fis-sider, tkabbir fil-glandoli ġewwa sidrek, tkabbir tas-sider
- tnixxija mill-vaġina
- priapiżmu (erezzjoni tal-pene li tieħu fit-tul li tista' tkun teħtiegħ trattament b'operazzjoni)
- temperatura tal-ġisem baxxa ħafna, tkexxix ta' bard, tħossok bil-ghatx
- sintomi ta' twaqqif ta' medicina li tivvizzja
- akkumulazzjoni ta' materja kkawżata minn infezzjoni fis-sit tal-injezzjoni, infezzjoni fil-fond fil-ġilda, ċesta fis-sit tal-injezzjoni, tbenġil fis-sit tal-injezzjoni.

### **Mhux magħruf: ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli**

- numbru baxx b'mod perikoluż ta' ċertu tip ta' ċellula bajda tad-demmm meħtiegħa biex tiġġieled infezzjoni fid-demmm tiegħek

- reazzjoni allergika severa kkaratterizzata minn deni, nefha fil-halq, fil-wiċċ, fix-xoffa jew fl-ilsien, qtugħ ta' nifs, ħakk, raxx fil-ġilda u xi drabi tnaqqis fil-pessjoni tad-demmi
- konsum eċċessiv b'mod perikoluż ta' ilma
- disturb fil-kwantità ta' ikel li wieħed jiekol, marbut mal-irqad
- koma minhabba dijabete mhux ikkontrollata
- tnaqqis fl-ossiġnu f'partijiet tal-ġisem tiegħek (minhabba tnaqqis fil-provvista tad-demmi)
- tehid tan-nifs mgħagħġel u qasir, pulmonite kkawżata mill-ġbid tal-ikel man-nifs, disturb fil-lehen
- nuqqas ta' moviment tal-muskolu tal-musrana li jikkawża sadda
- sfura fil-ġilda u fl-ġhajnejn (suffejra)
- raxx sever jew ta' periklu għall-hajja bi nfafet u taqxir tal-ġilda li jista' jibda fil-halq, fl-imnieher, fl-ġhajnejn u fil-ġenitali jew madwarhom u jinfirex f'partijiet oħra tal-ġisem (sindrome ta' Stevens-Johnson/nekroliżi tossika tal-epidermide)
- reazzjoni allergika serja b'nefha li tista' tinvolvi l-gerżuma u twassal għal diffikultà bit-tehid tan-nifs
- telf ta' kulur fil-ġilda
- qağħda mhux normali tal-ġisem
- trabi tat-twelid imwielda minn ommijiet li jkunu ħadu Xeplion matul it-tqala jista' jkollhom effetti sekondarji tal-medicina u/jew sintomi ta' twaqquf tal-medicina, bħal irritabbiltà, kontrazzjonijiet bil-mod jew miżmuma tal-muskoli, roġħda, stat ta' nġhas u problemi bin-nifs jew biex jinsqew
- tnaqqis fit-temperatura tal-ġisem
- ċelluli tal-ġilda mejtin fis-sit tal-injezzjoni u ulċera fis-sit tal-injezzjoni

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Xeplion**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xaħar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Xeplion**

Is-sustanza attiva hija paliperidone.

Kull siringa mimlija għal-lest ta' Xeplion 25 mg fiha 39 mg ta' paliperidone palmitate f'0.25 mL.

Kull siringa mimlija għal-lest ta' Xeplion 50 mg fiha 78 mg ta' paliperidone palmitate f'0.5 mL.

Kull siringa mimlija għal-lest ta' Xeplion 75 mg fiha 117 mg ta' paliperidone palmitate f'0.75 mL.

Kull siringa mimlija għal-lest ta' Xeplion 100 mg fiha 156 mg ta' paliperidone palmitate f'1 mL.

Kull siringa mimlija għal-lest ta' Xeplion 150 mg fiha 234 mg ta' paliperidone palmitate f'1.5 mL.

Is-sustanzi l-oħra huma:  
Polysorbate 20  
Polyethylene glycol 4 000  
Citric acid monohydrate  
Disodium hydrogen phosphate anhydrous  
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate  
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **Id-dehra ta' Xeplion u l-kontenuti tal-pakkett**

Xeplion huwa suspensjoni bajda jew bajda tagħti fl-isfar li terfi l-medicina bil-mod għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest.

Kull pakkett fih siringa wahda mimlija għal-lest u 2 labriet.

Pakkett għall-bidu tal-kura:

Kull pakkett fih pakkett 1 ta' Xeplion 150 mg u pakkett 1 ta' Xeplion 100 mg.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

### **Il-Manifattur**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq.  
Authorisation Holder.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

#### **Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955

#### **Nederland**

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

**Eesti**

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

**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 Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**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  
Tfn: +46 8 626 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

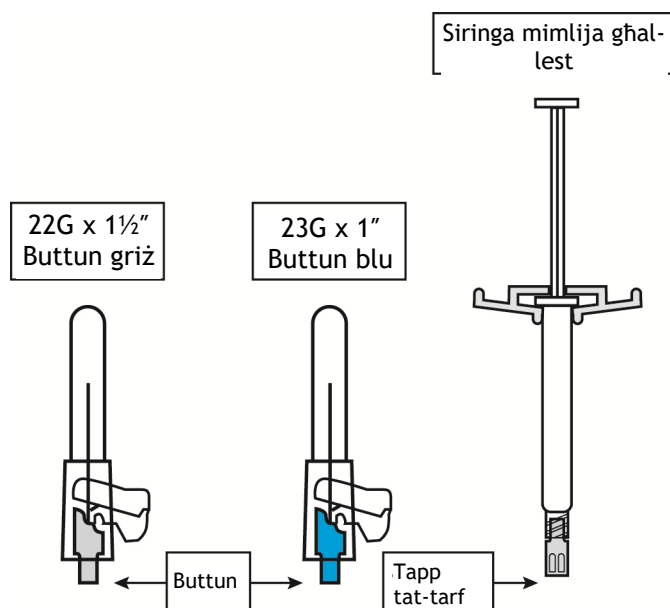
**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

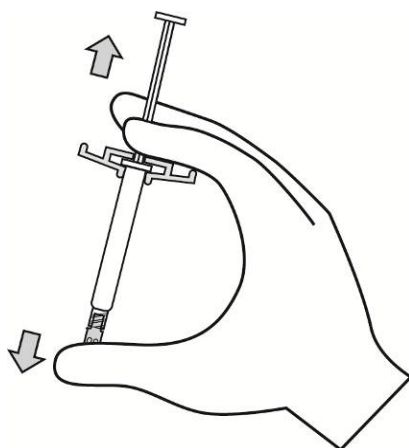
**L-informazzjoni li ġejja hija maħsuba għall-professjonisti fil-qasam mediku jew fil-qasam tal-kura tas-saħħa biss u għandu jinqara mill-professjonist fil-qasam mediku jew fil-qasam tal-kura tas-saħħa flimkien mal-informazzjoni tal-prodott (Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott):**

Is-suspensjoni għall-injezzjoni hija għal użu ta' darba biss. Din għandha tiġi eżaminata viżwalment għal xi materjal barrani qabel ma tingħata. M'għandhiex tintuża jekk is-siringa ma tkunx viżibbilment hielsa minn materjal barrani.

Il-pakkett fih siringa mimlija għal-lest u 2 labriet (labra ta' pulzier u nofs (1 ½ pulzier) ta' ħxuna 22 [38.1 mm x 0.72 mm] u labra ta' pulzier (1 pulzier) ta' ħxuna 23 [25.4 mm x 0.64 mm]) għall-injezzjoni ġol-muskolu. Xeplion huwa disponibbli wkoll bħala Pakkett għall-bidu tal-kura li fih żewġ siringi mimlija għal-lest (150 mg + 100 mg) u żewġ labriet addizzjonali ta' sigurtà.



1. Hawwad is-siringa sew għal mill-inqas 10 sekondi sabiex ikollok suspensjoni omoġenja.



2. Aghżel il-labra adatta.

L-ewwel doża ta' Xeplion tal-bidu (150 mg) għandu jingħata f' ġurnata 1 fil-muskolu tad-deltoid billi tintuża l-labbra għall-injezzjoni fid-deltoid. It-tieni doża ta' Xeplion tal-bidu (100 mg) għandu wkoll jingħata fil-muskolu tad-deltoid ġimgha wara (ġurnata 8) billi tintuża l-labbra għall-injezzjoni fid-deltoid.



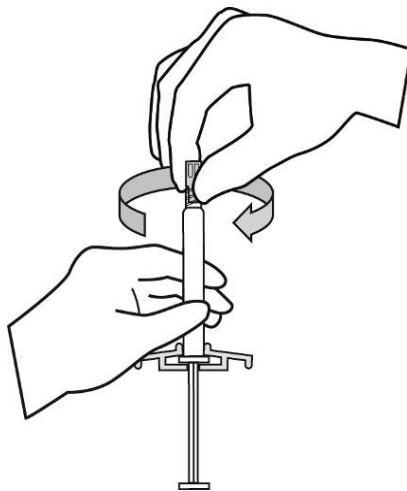
Jekk il-pazjent qed jinqaleb mill-injezzjoni li jaġixxi fit-tul ta' risperidone għal Xeplion, l-ewwel injezzjoni ta' Xeplion (fuq medda bejn 25 mg għal 150 mg) jista' jinghata jew fil-muskolu tad-deltoid jew tal-warrani billi tintuża l-labbra adattata għas-sit tal-injezzjoni fil-hin tal-injezzjoni li jmiss.

Minn dakinhar 'il quddiem, l- injezzjonijiet ta' kull xagħar jistgħu jinghataw jew fil-muskolu tad-deltoid kif ukoll fil-muskolu tal-warrani billi tintuża l-labbra adattata għas-sit tal-injezzjoni.

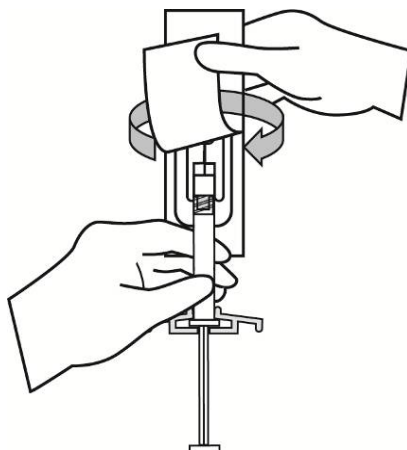
Għal injezzjoni fid-DELTOJD, jekk il-pazjent jiżen < 90 kg, uża s-siringa ta' pulzier, ta' ħxuna **23** (25.4 mm x 0.64 mm) (il-labra bil-buttun **blu**); jekk il-pazjent jiżen ≥ 90 kg, uża s-siringa ta' pulzier u nofs, ta' ħxuna **22** (38.1 mm x 0.72 mm) (il-labra bil-buttun **griż**).

Għal injezzjoni fil-WARRANI, uża s-siringa ta' pulzier u nofs, ta' ħxuna **22** (38.1 mm x 0.72 mm) (il-labra bil-buttun **griż**).

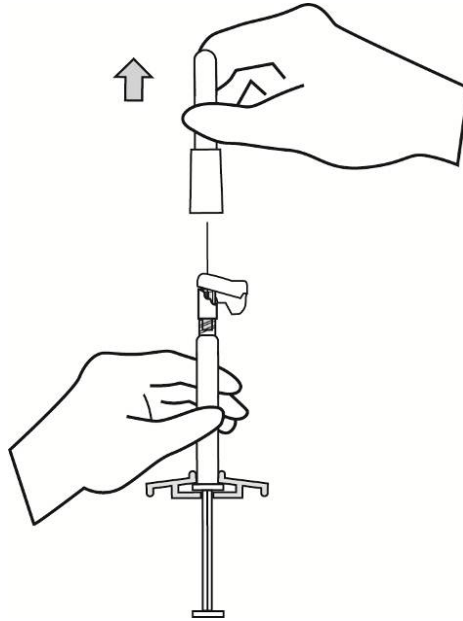
3. Żomm is-siringa bl-għatu tat-tarf jippona 'l fuq, neħhi t-tapp tal-lastku billi ddawru bil-mod.



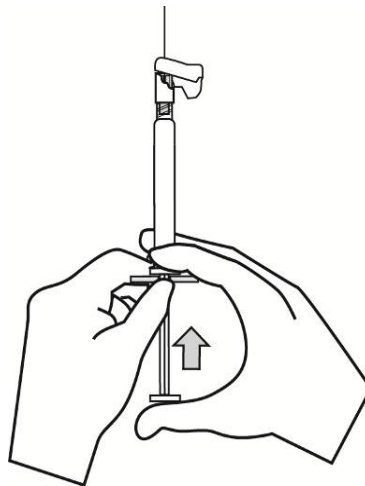
4. Iftaħ il-pakkett tal-labra sa nofsu. Aqbad l-għatu tal-labra bil-pakkett tal-plastik. Żomm is-siringa tippona 'l fuq. Waħhal il-labra ta' sigurtà mas-siringa billi ddawwarha bil-mod biex tevita qsim jew ħsara lill-baži tal-labra. Dejjem iċċekkja għal sinjali ta' ħsara jew tnixxija qabel l-għoti.



5. Iġbed l-ġhatu tas-siringa dritt 'il fuq. Iddawrux għaliex tista' tholl il-labra minn mas-siringa.

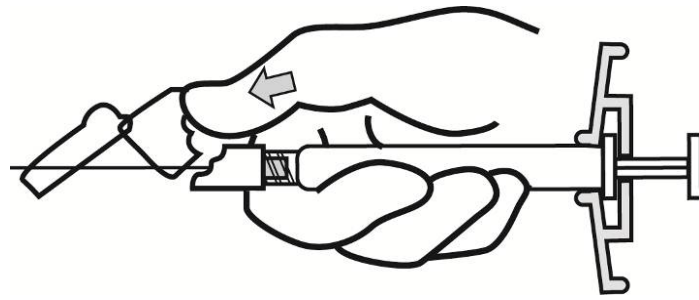


6. Żomm is-siringa bil-labra mwahhla dritta 'il fuq sabiex tneħhi l-arja. Neħhi l-arja mis-siringa billi timbotta l-planger 'il fuq.

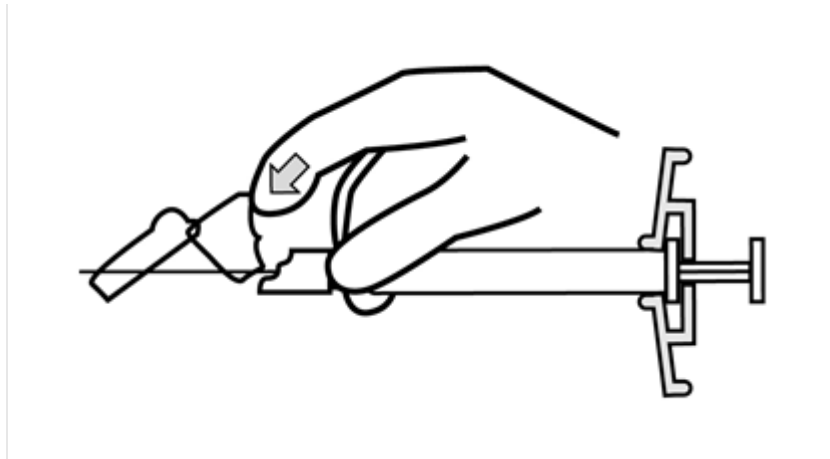


7. Injetta l-kontenut kollu bil-mod, fil-fond fil-muskolu li tixtieq: kemm fil-muskolu tad-deltoid kif ukoll fil-muskolu tal-warrani tal-pazjent. **Tagħtix l-injezzjoni fl-arterji jew fil-vini jew taħt il-ġilda.**
8. Wara li tlesti l-injezzjoni, uża jew il-behem jew saba' ta' id waħda (8a, 8b) jew wiċċ ċatt (8c) biex tħaddem is-sistema ta' protezzjoni tal-labra. Is-sistema tiġi attivata għal kollox meta tisma 'klikk'. Armi s-siringa bil-labra kif inhu xieraq.

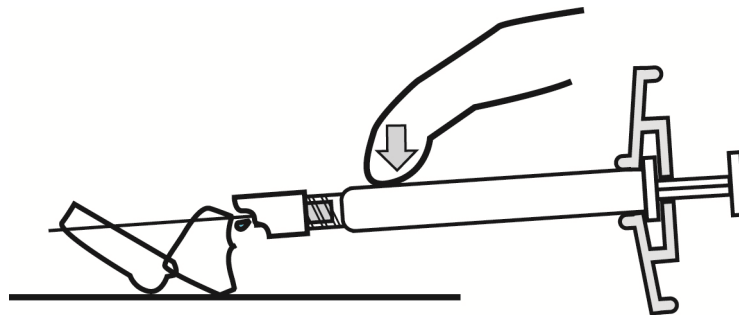
8a



8b



8c



Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.