

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xeplion 25 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
Xeplion 50 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
Xeplion 75 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
Xeplion 100 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
Xeplion 150 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

25 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 39 mg paliperidón palmitátu v 0,25 ml zodpovedajúceho 25 mg paliperidónu.

50 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 78 mg paliperidón palmitátu v 0,5 ml zodpovedajúceho 50 mg paliperidónu.

75 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 117 mg paliperidón palmitátu v 0,75 ml zodpovedajúceho 75 mg paliperidónu.

100 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 156 mg paliperidón palmitátu v 1 ml zodpovedajúceho 100 mg paliperidónu.

150 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 234 mg paliperidón palmitátu v 1,5 ml zodpovedajúceho 150 mg paliperidónu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním.
Suspenzia je bielej až sivobielej farby. Suspenzia má neutrálnu pH (približne 7,0).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Xeplion je indikovaný na udržiavaciu liečbu schizofrénie dospelým pacientom stabilizovaným pomocou paliperidónu alebo risperidónu.

U vybraných dospelých pacientov so schizofróniou a s predchádzajúcou odpoveďou na liečbu perorálnym paliperidónom alebo risperidónom sa môže Xeplion podávať bez predchádzajúcej stabilizácie prostredníctvom perorálnej liečby v prípade, že sa u nich vyskytujú mierne až stredne závažné psychotické príznaky a je potrebná injekčná liečba s dlhotrvajúcim účinkom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka pri začatí podávania Xeplionu je 150 mg 1. deň liečby a 100 mg o týždeň neskôr (8. deň). Obe dávky sa majú podať do deltového svalu za účelom rýchleho dosiahnutia terapeutických koncentrácií (pozri časť 5.2). Tretia dávka sa má podať jeden mesiac po druhej úvodnej dávke. Odporúčaná mesačná udržiavacia dávka je 75 mg; niektorým pacientom môžu viac prospievať nižšie alebo vyššie dávky v rámci odporúčaného rozsahu 25 mg – 150 mg na základe tolerancie a/alebo účinnosti u jednotlivých pacientov. Pacienti s nadváhou alebo obézni pacienti môžu vyžadovať dávky na hornej hranici rozsahu (pozri časť 5.2). Po druhej úvodnej dávke bude možné podávať mesačné udržiavacie dávky buď do deltového alebo sedacieho svalu.

Úpravu udržiavacej dávky je možné vykonávať v mesačných intervaloch. Pri úprave dávkovania sa majú zväziť vlastnosti týkajúce sa predĺženého uvoľňovania Xeplionu (pozri časť 5.2), keďže plný účinok udržiavacích dávok nemusí byť zreteľný niekoľko mesiacov.

Prechod z perorálneho paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním alebo perorálneho risperidónu na Xeplion

Xeplion sa má začať užívať podľa popisu na začiatku predchádzajúcej časti 4.2. Počas mesačnej udržiavacej liečby Xeplionom môžu pacienti, ktorí boli predtým stabilizovaní na rôznych dávkach paliperidónu tabliet s predĺženým uvoľňovaním, dosiahnuť podobnú expozíciu paliperidónu v rovnovážnom stave pomocou injekcie. Udržiavacie dávky Xeplionu potrebné na dosiahnutie podobnej expozície v rovnovážnom stave, sú uvedené nasledovne:

Dávky paliperidónu tabliet s predĺženým uvoľňovaním a Xeplionu potrebného na dosiahnutie podobnej expozície paliperidónu v rovnovážnom stave počas udržiavacej liečby.	
Predchádzajúca dávka paliperidónu tabliet s predĺženým uvoľňovaním	Injekčne podávaný Xeplion
3 mg denne	25-50 mg mesačne
6 mg denne	75 mg mesačne
9 mg denne	100 mg mesačne
12 mg denne	150 mg mesačne

Predchádzajúci perorálny paliperidón alebo perorálny risperidón je možné vysadiť v čase začatia liečby Xeplionom. U niektorých pacientov môže byť prínosom postupné vysadenie lieku. Niektorí pacienti prechádzajúci z vyšších perorálnych dávok paliperidónu (napr. 9-12 mg denne) na injekcie Xeplionu podávané do gluteálneho svalu môžu mať počas prvých 6 mesiacov po prechode nižšiu plazmatickú expozíciu. Z toho dôvodu sa môže prípadne zväziť podávanie injekcií do deltového svalu počas prvých 6 mesiacov.

Prechod z injekčne podávaného risperidónu s dlhotrvajúcim účinkom na Xeplion

Pri zmene liečby z injekčne podávaného risperidónu s dlhotrvajúcim účinkom začnite terapiu Xeplionom namiesto ďalšej naplánovanej injekcie. Podávanie Xeplionu má následne pokračovať v mesačných intervaloch. Jednotýždňový režim začiatočného dávkovania vrátane intramuskulárnych injekcií (1. deň a 8. deň, v danom poradí) podľa popisu v časti 4.2 sa nevyžaduje. Pacienti, ktorí boli predtým stabilizovaní pomocou rôznych dávok injekčne podávaného risperidónu s dlhotrvajúcim účinkom, môžu dosiahnuť podobnú expozíciu paliperidónu v rovnovážnom stave počas udržiavacej liečby mesačnými dávkami Xeplionu podľa nasledujúcich údajov:

Dávky injekčne podávaného risperidónu s dlhotrvajúcim účinkom a Xeplionu potrebného na dosiahnutie podobnej expozície paliperidónu v rovnovážnom stave	
Predchádzajúca dávka injekčne podávaného risperidónu s dlhotrvajúcim účinkom	Injekčne podávaný Xeplion
25 mg každé 2 týždne	50 mg mesačne
37,5 mg každé 2 týždne	75 mg mesačne
50 mg každé 2 týždne	100 mg mesačne

Antipsychotiká je potrebné vysadiť v súlade s príslušnými pokynmi pre podávanie. V prípade, že Xeplion vysadíte, musíte zvážiť jeho vlastnosti týkajúce sa predĺženého uvoľňovania. Má sa pravidelne prehodnocovať užívanie lieku vzhľadom na prítomnosť extrapyramídových príznakov (EPS).

Vynechané dávky

Predchádzanie vynechaniu dávok

Odporúča sa, aby sa druhá začiatková dávka Xeplionu podávala jeden týždeň po prvej dávke. Aby sa zamedzilo vynechaniu dávky, pacientovi môže byť druhá dávka podaná 4 dni pred alebo po jednotýždňovom limite (8. deň). Podobne sa odporúča podávať tretiu a nasledovné injekcie po začiatkovom režime v mesačných intervaloch. Aby sa zamedzilo vynechaniu dávky, pacientovi môže byť injekcia podaná do 7 dní pred alebo po mesačnom časovom limite.

Ak zmeškáte plánovaný dátum pre druhú injekciu Xeplionu (8. deň \pm 4 dni), odporúčané opätovné začatie liečby závisí od doby, ktorá uplynula od podania prvej injekcie pacientovi.

Vynechaná druhá začiatková dávka (< 4 týždne od prvej injekcie)

Ak od prvej injekcie uplynuli menej ako 4 týždne, pacientovi má byť čo najskôr podaná druhá injekcia 100 mg do deltového svalu. Tretia injekcia Xeplionu 75 mg má byť podaná do deltového alebo sedacieho svalu 5 týždňov po prvej injekcii (bez ohľadu na čas podania druhej injekcie). Následne je potrebné dodržiavať normálny mesačný cyklus podávania injekcií buď do deltového alebo sedacieho svalu v rozsahu dávky 25 mg až 150 mg v závislosti od tolerancie pacienta a/alebo účinnosti.

Vynechaná druhá začiatková dávka (4-7 týždňov od prvej injekcie)

Ak od prvej injekcie Xeplionu ubehlo 4 až 7 týždňov, pokračujte v dávkovaní dvoma injekciami 100 mg nasledujúcim spôsobom:

1. injekcia do deltového svalu čo najskôr
2. ďalšia injekcia do deltového svalu o týždeň neskôr
3. pokračovanie v normálnom mesačnom cykle podávania injekcií buď do deltového alebo sedacieho svalu v rozsahu dávky 25 mg až 150 mg v závislosti od tolerancie pacienta a/alebo účinnosti.

Vynechaná druhá začiatková dávka (> 7 týždňov od prvej injekcie)

Ak od prvej injekcie Xeplionu ubehlo viac ako 7 týždňov, začnite s dávkovaním podľa popisu uvedeného pre odporúčané začatie liečby Xeplionom vyššie.

Vynechaná mesačná udržiavacia dávka (1 mesiac až 6 týždňov)

Po začatí sa odporúča mesačný cyklus podávania injekcií Xeplionu. Ak od poslednej injekcie ubehlo menej ako 6 týždňov, podajte čo najskôr predchádzajúcu stabilizačnú dávku, v podávaní ďalších injekcií pokračujte v mesačných intervaloch.

Vynechaná mesačná udržiavacia dávka (> 6 týždňov až 6 mesiacov)

Ak od poslednej injekcie Xeplionu ubehlo viac ako 6 týždňov, odporúčania sú nasledovné:

Pre pacientov stabilizovaných dávkami 25 mg až 100 mg

1. čo najskôr injekcia do deltového svalu, s rovnakou dávkou, s ktorou bol pacient predtým stabilizovaný

2. ďalšia injekcia do deltového svalu (rovnaká dávka) o týždeň neskôr (8. deň)
3. pokračovanie v normálnom mesačnom cykle podávania injekcií buď do deltového alebo sedacieho svalu v rozsahu dávky 25 mg až 150 mg v závislosti od tolerancie pacienta a/alebo účinnosti.

Pre pacientov stabilizovaných dávkou 150 mg

1. čo najskôr injekcia do deltového svalu s dávkou 100 mg
2. ďalšia injekcia do deltového svalu o týždeň neskôr (8. deň) s dávkou 100 mg
3. pokračovanie v normálnom mesačnom cykle podávania injekcií buď do deltového alebo sedacieho svalu v rozsahu dávky 25 mg až 150 mg v závislosti od tolerancie pacienta a/alebo účinnosti.

Vynechaná mesačná udržiavacia dávka (> 6 mesiacov)

Ak od poslednej injekcie Xeplionu ubehlo viac ako 6 mesiacov, začnite s dávkovaním podľa popisu uvedeného pre odporúčané začatie liečby Xeplionom vyššie.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Účinnosť a bezpečnosť u starších pacientov vo veku > 65 rokov neboli stanovené.

Vo všeobecnosti sa odporúča pre starších pacientov s normálnou funkciou obličiek rovnaké dávkovanie Xeplionu ako pre mladších dospelých pacientov s normálnou funkciou obličiek. Z dôvodu možnej zníženej funkcie obličiek u starších pacientov však možno bude potrebné dávkovanie upraviť (pozri *Porucha funkcie obličiek* nižšie, kde nájdete odporúčania pre dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek).

Porucha funkcie obličiek

Xeplion nebol systematicky študovaný u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2). Pacientom s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 50 až < 80 ml/min.) sa odporúča začať liečbu Xeplionom dávkou 100 mg v 1. deň liečby a 75 mg o týždeň neskôr, obe podané do deltového svalu. Odporúčaná mesačná udržiavacia dávka je 50 mg s rozsahom 25 mg až 100 mg v závislosti od tolerancie pacienta a/alebo účinnosti.

Xeplion sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min.) (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Na základe skúseností s perorálnym paliperidónom nie je u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene potrebná úprava dávkovania. Keďže nebol paliperidón skúmaný u pacientov s vážnou poruchou funkcie pečene, odporúča sa u týchto pacientov postupovať opatrne (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Xeplionu u detí a dospelých vo veku < 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Xeplion je určený len na intramuskulárne použitie. Nesmie sa podávať žiadnou inou cestou. Je potrebné podať ho pomaly, hlboko do deltového alebo gluteálneho svalu. Každú injekciu má podať zdravotnícky pracovník. Má sa podať jednou injekciou. Dávka sa nemá podávať rozdelenými injekciami.

Úvodné dávky v 1. a 8. deň sa musia podať do deltového svalu, aby sa rýchlo dosiahli terapeutické koncentrácie (pozri časť 5.2). Po druhej úvodnej dávke sa môžu podávať mesačné udržiavacie dávky buď do deltového alebo sedacieho svalu. V prípade bolesti v mieste podania, ak je diskomfort v mieste

vpichu zle tolerovaný, sa má zväžiť zmena miesta podania zo sedacieho na deltový sval (a naopak) (pozri časť 4.8). Odporúča sa tiež striedať ľavú a pravú stranu (pozri nižšie).

Pokyny na používanie a zaobchádzanie s Xeplionom, pozri písomnú informáciu pre používateľa (informáciu určenú pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov).

Podanie do deltového svalu

Odporúčaná veľkosť ihly na začiatkové a udržiavacie podávanie Xeplionu do deltového svalu závisí od pacientovej hmotnosti. Pre pacientov vážiacich ≥ 90 kg sa odporúča 1½-palcová ihla veľkosti 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Pre pacientov vážiacich < 90 kg sa odporúča 1-palcová ihla veľkosti 23 G (25,4 mm x 0,64 mm). Podanie injekcie do deltového svalu sa má striedať, raz do jedného a raz do druhého svalu.

Podanie do sedacieho svalu

Odporúčaná veľkosť ihly na udržiavacie podávanie Xeplionu do sedacieho svalu je 1½-palcová ihla veľkosti 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Dávku je potrebné podať do vonkajšieho horného kvadrantu sedacej časti. Podanie injekcie do sedacieho svalu sa má striedať, raz do jedného a raz do druhého svalu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, na risperidón alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Použitie u pacientov akútne agitovaných alebo vo vážnom psychotickom stave

Xeplion sa nemá používať na zvládanie akútnych stavov agitovanosti ani vážnych psychotických stavov, keď sa vyžaduje okamžitá kontrola príznakov.

QT interval

Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní paliperidónu pacientom so známym kardiovaskulárnym ochorením alebo s rodinnou anamnézou predĺženého QT intervalu a pri súbežnom užívaní s inými liekmi, o ktorých sa predpokladá, že predlžujú QT interval.

Neuroleptický malígny syndróm

Pri liečbe paliperidónom sa vyskytol neuroleptický malígny syndróm (NMS), ktorý je charakterizovaný hypertermiou, svalovou rigiditou, vegetatívnou nestabilitou, poruchami vedomia a zvýšením sérových hladín kreatínfosfokinázy. Ďalšie klinické prejavy môžu zahŕňať myoglobinúriu (rabdomyolýzu) a akútne zlyhanie obličiek. Ak sa u pacienta objavia prejavy alebo príznaky indikujúce NMS, je potrebné vysadiť paliperidón.

Tardívna dyskíneza/extrapiramídové príznaky

Liečba antagonistami dopamínových receptorov sa spája so vznikom tardívnej dyskínezy, ktorá je charakterizovaná rytmickými, mimovoľnými pohybmi, najmä jazyka a/alebo tváre. Ak sa objavia prejavy a príznaky tardívnej dyskínezy, je potrebné zväžiť vysadenie všetkých antipsychotík, vrátane paliperidónu.

U pacientov dostávajúcich súbežne psychostimulanciá (napr. metylfenidát) a paliperidón sa vyžaduje opatrnosť, pretože sa pri úprave jedného alebo oboch liekov môžu objaviť extrapiramídové príznaky. Odporúča sa postupné ukončenie liečby stimulantom (pozri časť 4.5).

Leukopénia, neutropénia a agranulocytóza

Pri liečbe Xeplionom boli hlásené prípady leukopénie, neutropénie a agranulocytózy. V priebehu postmarketingového sledovania bola agranulocytóza hlásená veľmi zriedkavo (< 1/10 000 pacientov). Pacientov s klinicky významným nízkym počtom leukocytov v anamnéze alebo s liekom indukovanou leukopéniou/neutropéniou treba sledovať prvých niekoľko mesiacov liečby a treba zvážiť prerušenie liečby Xeplionom pri prvých prejavoch klinicky významného poklesu počtu leukocytov, ak nie sú prítomné iné kauzálne faktory. U pacientov s klinicky významnou neutropéniou treba starostlivo sledovať horúčku a iné príznaky alebo prejavy infekcie a ihneď ich liečiť, ak sa takéto príznaky alebo prejavy objavia. U pacientov so závažnou neutropéniou (absolútny počet neutrofilov < 1 x 10⁹/l) sa má liečba Xeplionom prerušiť a sledovať počet leukocytov až do zotavenia.

Reakcie z precitlivosti

Počas postmarketingových skúseností boli u pacientov, ktorí predtým tolerovali perorálny risperidón alebo perorálny paliperidón, zriedkavo hlásené anafylaktické reakcie (pozri časti 4.1 a 4.8).

Ak sa vyskytnú reakcie z precitlivosti, ukončíte používanie Xeplionu; začnite so všeobecnými podpornými opatreniami podľa klinickej potreby a sledujte pacienta, kým prejavy a príznaky nezmiznú (pozri časti 4.3 a 4.8).

Hyperglykémia a diabetes mellitus

Počas liečby paliperidónom bola hlásená hyperglykémia, diabetes mellitus a exacerbácia existujúceho diabetu, vrátane diabetickej kómy a ketoacidózy. Odporúča sa vhodné klinické sledovanie v súlade s používanými smernicami pre antipsychotiká. U pacientov liečených Xeplionom, treba sledovať príznaky hyperglykémie (ako polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a u pacientov s diabetes mellitus treba pravidelne sledovať zhoršenie kontroly glukózy.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

Pri užívaní Xeplionu bolo hlásené významné zvýšenie telesnej hmotnosti. Hmotnosť je potrebné pravidelne kontrolovať.

Použitie u pacientov s prolaktín-dependentnými nádormi

Štúdie s tkanivovými kultúrami naznačujú, že rast buniek v nádoroch prsníka u ľudí môže byť stimulovaný prolaktínom. Hoci sa v klinických a epidemiologických štúdiách zatiaľ nepreukázalo jasné spojenie s podávaním antipsychotík, u pacientov s relevantnou lekárskou anamnézou sa odporúča opatnosť. Paliperidón sa má používať opatrne u pacientov s preexistujúcim nádorom, ktorý môže byť prolaktín-dependentný.

Ortostatická hypotenzia

Vzhľadom na alfa-blokujúci účinok môže paliperidón u niektorých pacientov vyvolať ortostatickú hypotenziu.

Zo zlúčených údajov získaných z troch placebo kontrolovaných 6-týždňových štúdií s fixnou dávkou perorálnych tabliet paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním (3 mg, 6 mg, 9 mg a 12 mg) vyplýva, že ortostatická hypotenzia sa vyskytla u 2,5 % pacientov liečených perorálnym paliperidónom v porovnaní s 0,8 % pacientov užívajúcich placebo. Xeplion sa má používať opatrne u pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením (napr. srdcové zlyhanie, infarkt myokardu alebo ischémia, poruchy prevodu vzruchu), cerebrovaskulárnym ochorením alebo stavmi, ktoré predisponujú pacienta k hypotenzii (napr. dehydratácia a hypovolémia).

Krčče

Xeplion sa má používať opatrne u pacientov s anamnézou krččov alebo iných stavov, ktoré môžu znižovať prah pre vznik krččov.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sú plazmatické hladiny paliperidónu zvýšené, a preto sa u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek odporúča úprava dávky. Xeplion sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min.) (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

O pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) nie sú k dispozícii žiadne údaje. Pri používaní paliperidónu u týchto pacientov je potrebná zvýšená opatrnosť.

Starší pacienti s demenciou

Xeplion nebol študovaný u starších pacientov s demenciou. Xeplion má byť podávaný s opatrnosťou u starších pacientov s demenciou s rizikovými faktormi pre cievnu mozgovú príhodu.

Skúsenosti s risperidónom uvedené nižšie sú považované za platné tiež pre paliperidón.

Celková úmrtnosť

Pri metaanalýze 17 kontrolovaných klinických štúdií sa u starších pacientov s demenciou, ktorí boli liečení inými atypickými antipsychotikami, vrátane risperidónu, aripiprazolu, olanzapínu a kvetiapínu, zistilo vyššie riziko úmrtia v porovnaní s placebom. U pacientov liečených risperidónom bola mortalita 4 % v porovnaní s 3,1 % u pacientov užívajúcich placebo.

Cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie

V randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických štúdiách sledujúcich pacientov s demenciou, ktorí boli liečení niektorými atypickými antipsychotikami, vrátane risperidónu, aripiprazolu a olanzapínu, sa pozorovalo približne 3-násobne vyššie riziko cerebrovaskulárnych nežiaducich reakcií. Príčina tohto vyššieho rizika nie je známa.

Parkinsonova choroba a demencia s prítomnosťou Lewyho teliesok

Pri predpisovaní Xeplionu pacientom s Parkinsonovou chorobou alebo demenciou s prítomnosťou Lewyho teliesok (DLB) je potrebné, aby lekári zvažili pomer prínosu a rizika liečby, pretože obe skupiny pacientov môžu byť ohrozené zvýšeným rizikom vzniku neuroleptického malígneho syndrómu, resp. môžu mať vyššiu citlivosť na antipsychotiká. Zvýšená citlivosť na antipsychotiká sa môže prejaviť zmätenosťou, otupenosťou, posturálnou nerovnováhou vrátane častých pádov a extrapyramídovými príznakmi.

Priapizmus

Zaznamenalo sa, že antipsychotiká (vrátane risperidónu) s α -adrenergickými blokujúcimi účinkami vyvolávajú priapizmus. Po uvedení lieku na trh sa priapizmus zaznamenal tiež pri perorálnom paliperidóne, ktorý je aktívnym metabolitom risperidónu. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali urgentnú lekársku pomoc v prípade, že priapizmus pretrváva viac ako 4 hodiny.

Regulácia telesnej teploty

Antipsychotikám sa pripisuje úloha pri poruche schopnosti organizmu znížiť teplotu telesného jadra. Pri predpisovaní Xeplionu pacientom, ktorí sa dostávajú do situácií vedúcich k zvýšeniu teploty

telesného jadra, napr. namáhavé cvičenie, pobyt vo veľkých horúčavách, súbežné užívanie liekov s anticholinergickým účinkom alebo dehydratácia, sa odporúča náležitá starostlivosť.

Venóznym tromboembolizmus

Pri užívaní antipsychotík sa vyskytli prípady venózneho tromboembolizmu (VTE). Keďže sa u pacientov liečených antipsychotikami často objavujú získané rizikové faktory pre vznik VTE, pred liečbou Xeplionom a počas nej treba zistiť všetky možné rizikové faktory VTE a prijať preventívne opatrenia.

Antiemetický účinok

V predklinických štúdiách s paliperidónom sa pozoroval antiemetický účinok. V prípade, že sa tento účinok vyskytne u ľudí, môže zakrývať prejavy a príznaky predávkovania niektorými liekmi alebo stavov, ako napr. obštrukcia čreva, Reyov syndróm a nádor mozgu.

Podávanie

Dajte pozor, aby nedošlo k neželanému podaniu Xeplionu do krvnej cievy.

Peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky

Peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky (IFIS, z angl. intraoperative floppy iris syndrome) sa pozoroval počas operácie katarakty u pacientov liečených liekmi s alfa 1a-adrenergickým antagonistickým účinkom, ako napr. Xeplion (pozri časť 4.8).

IFIS môže zvyšovať riziko očných komplikácií počas operácie a po nej. Pred operáciou treba očnému chirurga informovať o užívaní liekov s alfa 1a-adrenergickým antagonistickým účinkom v súčasnosti alebo v minulosti. Potenciálny prínos ukončenia liečby blokujúcej alfa 1 pred operáciou katarakty sa nestanovil a musí sa porovnať s rizikom ukončenia antipsychotickej liečby.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Odporúča sa zvýšená opatrnosť pri predpisovaní Xeplionu v kombinácii s liekmi, ktoré predlžujú QT interval, napr. antiarytmiká triedy IA (napr. chinidín, disopyramid) a triedy III (napr. amiodarón, sotalol), niektoré antihistaminiká, niektoré iné antipsychotiká a niektoré antimalariká (napr. meflochín). Tento zoznam je informatívny a nie je úplný.

Možný účinok Xeplionu na iné lieky

Nepredpokladá sa, že by mal paliperidón klinicky významné farmakokinetické interakcie s liekmi metabolizovanými izoenzýmami cytochrómu P-450.

Vzhľadom na primárne účinky paliperidónu (pozri časť 4.8) na centrálny nervový systém (CNS) sa Xeplion má používať opatrne v kombinácii s inými liekmi s centrálnym účinkom, napr. anxiolytikami, s väčšinou antipsychotík, hypnotikami, opiátmi atď. alebo s alkoholom.

Paliperidón môže antagonizovať účinok levodopy a iných dopamínových agonistov. Ak je táto kombinácia potrebná, najmä u pacientov s Parkinsonovou chorobou v terminálnom štádiu, je nutné predpísať najnižšiu účinnú dávku oboch liekov.

Vzhľadom na možnosť vyvolania ortostatickej hypotenzie (pozri časť 4.4), pri podávaní Xeplionu s inými látkami s takýmto potenciálom, napr. iné antipsychotiká, tricyklíká, môže vzniknúť aditívny účinok.

Odporúča sa zvýšená opatrnosť, ak sa paliperidón užíva v kombinácii s inými liekmi, ktoré môžu znižovať prah pre vznik kŕčov (t.j. fenotiazíny alebo butyrofenóny, tricyklíká alebo SSRI, tramadol, meflochín atď.).

Súbežné podávanie perorálnych tabliet paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním pri rovnovážnom stave (12 mg jedenkrát denne) a tabliet divalproexu sodného s predĺženým uvoľňovaním (500 mg až 2 000 mg jedenkrát denne) neovplyvnilo farmakokinetiku valproátu v rovnovážnom stave.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie zamerané na interakciu medzi Xeplionom a lítiom, farmakokinetická interakcia je však nepravdepodobná.

Možný účinok iných liekov na Xeplion

V štúdiách *in vitro* sa zistilo, že izoenzýmy CYP2D6 a CYP3A4 majú minimálny význam v metabolizme paliperidónu, avšak v štúdiách *in vitro* a *in vivo* sa nezistilo, že by tieto izoenzýmy mali významnú úlohu v metabolizme paliperidónu. Pri súbežnom podávaní perorálneho paliperidónu s paroxetínom, silným inhibítorom izoenzýmu CYP2D6, sa nepozorovali žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku paliperidónu.

Súbežné podávanie perorálneho paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne s karbamazepínom 200 mg dvakrát denne spôsobilo pokles C_{max} a AUC paliperidónu v priemernom rovnovážnom stave približne o 37 %. Tento pokles je v značnej miere spôsobený 35 % zvýšením renálneho klírensu paliperidónu pravdepodobne v dôsledku indukcie renálneho P-gp karbamazepínom. Menší pokles v množstve nezmeneného liečiva vylúčeného močom naznačuje, že počas súbežného podávania spolu s karbamazepínom bol menší vplyv na metabolizmus CYP alebo na biologickú dostupnosť paliperidónu. Väčší pokles plazmatickej koncentrácie paliperidónu sa môže vyskytnúť po vyšších dávkach karbamazepínu. Pri začatí liečby karbamazepínom treba prehodnotiť dávku Xeplionu a v prípade potreby ju zvýšiť. Naopak, pri ukončení liečby karbamazepínom treba prehodnotiť dávku Xeplionu a v prípade potreby ju znížiť.

Súbežné podávanie perorálnej tablety paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním 12 mg v jednej dávke a tabliet divalproexu sodného s predĺženým uvoľňovaním (dve tablety 500 mg jedenkrát denne) malo za následok približne 50 % zvýšenie C_{max} a AUC paliperidónu, pravdepodobne následkom zvýšenej perorálnej absorpcie. Keďže sa nepozoroval žiadny účinok na systémový klírens, nemala by sa očakávať žiadna klinicky signifikantná interakcia medzi tabletami divalproexu sodného s predĺženým uvoľňovaním a intramuskulárnou injekciou Xeplionu. Táto interakcia nebola študovaná pri Xeplione.

Súbežné užívanie Xeplionu s risperidónom alebo perorálnym paliperidónom

Vzhľadom na to, že paliperidón je hlavným aktívnym metabolitom risperidónu, vyžaduje sa opatrnosť, keď sa Xeplion podáva súbežne s risperidónom alebo s perorálnym paliperidónom počas dlhšieho obdobia. Údaje o bezpečnosti týkajúce sa súbežného podávania Xeplionu s inými antipsychotikami sú obmedzené.

Súbežné použitie Xeplionu so psychostimulanciami

Kombinované užívanie psychostimulancií (napr. metylfenidát) s paliperidónom môže viesť k extrapyramidovým príznakom po zmene jednej alebo oboch liečob (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití paliperidónu počas gravidity. V štúdiách na zvieratách nemal intramuskulárne podaný paliperidón palmitát ani perorálne podaný paliperidón žiadne teratogénne účinky, avšak pozorovali sa iné formy reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

U novorodencov, ktorí boli vystavení počas tretieho trimestra gravidity paliperidónu, existuje riziko vzniku nežiaducich reakcií zahŕňajúcich extrapyramídové príznaky a/alebo príznaky z vysadenia lieku, ktoré sa môžu líšiť v závažnosti a trvaní po pôrode. Boli hlásené agitácia, hypertónia, hypotónia, tremor, somnolencia, respiračná tieseň alebo ťažkosti pri kŕmení. Preto majú byť novorodenci starostlivo sledovaní. Xeplion sa nesmie užívať počas gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutné.

Dojčenie

Paliperidón sa vylučuje do materského mlieka v množstve, ktoré by pravdepodobne ovplyvnilo dojčené dieťa, ak by jeho matka dostávala terapeutické dávky tohto lieku. Xeplion sa nesmie používať počas laktácie.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne relevantné účinky.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Paliperidón môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje kvôli potenciálnemu vplyvu na nervový systém a zrak, ako napr. sedácia, somnolencia, synkopa, rozmazané videnie (pozri časť 4.8). Z tohto dôvodu je potrebné pacientov poučiť, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, kým nebude známe, ako reagujú na Xeplion.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie najčastejšie uvádzané v klinických štúdiách boli insomniá, bolesť hlavy, úzkosť, infekcia horných dýchacích ciest, reakcia v mieste podania injekcie, parkinsonizmus, zvýšenie hmotnosti, akatázia, agitovanosť, útlm/somnolencia, nauzea, zápcha, točenie hlavy, muskuloskeletálna bolesť, tachykardia, tremor, bolesť brucha, vracanie, diareja, únava a dystónia. Z uvedených sa zdajú byť akatázia a útlm/somnolencia závislá od dávkovania.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

V nasledujúcej časti sú uvedené všetky nežiaduce reakcie na liek hlásené u paliperidónu podľa kategórie frekvencie odhadnutej z klinických štúdií s paliperidón palmitátom. Výskyt nežiaducich reakcií sa uvádza nasledovne: *veľmi časté* ($\geq 1/10$); *časté* ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); *menej časté* ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); *zriedkavé* ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); *veľmi zriedkavé* ($< 1/10\,000$) a *neznáme* (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie				
	Frekvencia				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest, chrípka	pneumónia, bronchitída, infekcia dýchacej sústavy, sinusitída, cystitída, infekcia ucha, tonzilitída, onychomykóza, celulitída, podkožný absces	infekcia oka, akarodermatitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému			znížený počet leukocytov, anémia	neutropénia, trombocytopénia, zvýšený počet eozinofilov	agranulocytóza
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita		anafylak-tická reakcia
Poruchy endokrinného systému		hyperprolaktinémia ^b		neprimerané vylučovanie antidiuretického hormónu, prítomnosť glukózy v moči	
Poruchy metabolizmu a výživy		hyperglykémia, zvýšená telesná hmotnosť, znížená telesná hmotnosť, znížená chuť do jedla	diabetes mellitus ^d , hyperinzulinémia, zvýšená chuť do jedla, anorexia, zvýšená hladina triglyceridov v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi	diabetická ketoacidóza, hypoglykémia, polydipsia	intoxikácia vodou
Psychické poruchy	nespavosť ^c	agitácia, depresia, úzkosť	porucha spánku, mánia, pokles libida, nervozita, nočné mory	katatónia, stav zmätenosti, somnambulizmus, citová otupenosť, anorgazmia	porucha príjmu potravy súvisiaca so spánkom
Poruchy nervového systému		parkinsonizmus ^c , akatízia ^c , útlm/somnolencia, dystónia ^c , točenie hlavy, dyskinéza ^c , tremor, bolesti hlavy	tardívna dyskinéza, synkopa, psychomotorická hyperaktivita, posturálne závraty, porucha pozornosti, dyzartria, dysgeúzia, hypestézia, parestézia	neuroleptický malígnny syndróm, cerebrálna ischémia, nereagovanie na stimuly, strata vedomia, znížená hladina vedomia, kŕč ^c , porucha rovnováhy, abnormálna koordinácia, titubácia hlavy	diabetická kóma
Poruchy oka			rozmazané videnie, konjunktivitída, suché oko	glaukóm, porucha hybnosti oka, prevracanie očí, fotofóbia, zvýšené slzenie, okulárna hyperémia	syndróm vľajúcej dúhovky (perope-račný)
Poruchy ucha a labyrintu			závrat, tinnitus, bolesť ucha		

Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia	artioventrikulárna blokáda, porucha vedenia, predĺžený QT interval na elektrokardiograme, syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie, bradykardia, abnormálny elektrokardiogram, palpitácie	atriálna fibrilácia, sínusová arytmia	
Poruchy ciev		hypertenzia	hypotenzia, ortostatická hypotenzia	pľúcna embólia, venózna trombóza, začervenanie	ischémia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		kašeľ, upchanie nosa	dyspnoe, faryngolaryngeálna bolesť, epistaxa	syndróm spánkového apnoe, pľúcna kongescia dýchacieho traktu, šelest, sipot	hyperventilácia, aspiračná pneumónia, dysfónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu		abdominálna bolesť, vracanie, nauzea, zápcha, diareja, dyspepsia, bolesť zubov	abdominálny diskomfort, gastroenteritída, dysfágia, sucho v ústach, flatulencia	pankreatitída, črevná obštrukcia, opuchnutý jazyk, inkontinencia stolice, fekalóm, cheilitída	ileus
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená hladina transamináz	zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, zvýšená hladina hepatálnych enzýmov		žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva			žihľavka, pruritus, vyrážka, alopecia, ekzém, suchá koža, erytém, akné	lieková vyrážka, hyperkeratóza, seboroická dermatitída, lupiny	Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza, angioedém, sfarbenie kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		muskuloskeletálna bolesť, bolesť chrbta, artralgia	zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi, svalové kŕče, stuhnutosť kĺbov, svalová slabosť	rabdomyolýza, opuch kĺbov	abnormálny postoj
Poruchy obličiek a močových ciest			inkontinencia moču, polakizúria, dyzúria	zadržiavanie moču	
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období					novorodecký syndróm z vysadenia (pozri časť 4.6)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		amenorea	erektilná dysfunkcia, porucha ejakulácie, porucha menštruácie, gynekomastia, galaktorea, sexuálna dysfunkcia, bolesť prsníkov	priapizmus, ťažkosti s prsníkmi, naliatie prsníkov, zväčšenie prsníkov, vaginálny výtok	

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		pyrexia, asténia, únava, reakcia v mieste vpichu	edém tváre, edém ^e , zvýšená telesná teplota, neprirodená chôdza, bolesť na hrudi, nepohodlie na hrudi, nevoľnosť, indurácia	hypotermia, triaška, smäd, syndróm z vysadenia, absces v mieste podania injekcie, celulitída v mieste podania injekcie, cysta v mieste podania injekcie, hematóm v mieste podania injekcie	znížená telesná teplota, nekróza v mieste podania injekcie, vred v mieste podania injekcie
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			pád		

^a Frekvencia nežiaducich reakcií je klasifikovaná ako „neznáma“, pretože neboli pozorované v klinických štúdiách s paliperidón palmitátom. Boli odvodené buď zo spontánnych postmarketingových hlásení a frekvencia nemôže byť stanovená, alebo boli odvodené z údajov z klinických štúdií s risperidónom (ktorákoľvek lieková forma) alebo perorálnym paliperidónom a/alebo postmarketingových hlásení.

^b Pozri nižšie časť „Hyperprolaktinémia“.

^c Pozri nižšie časť „Extrapyramídové príznaky“.

^d V placebom kontrolovaných klinických štúdiách bol u 0,32 % pacientov liečených Xeplionom hlásený diabetes mellitus v porovnaní s 0,39 % v skupine s placebom. Celková incidencia zo všetkých klinických štúdií bola 0,65 % zo všetkých pacientov liečených Xeplionom.

^e **Insomnia zahrňa:** počiatočnú insomniu, insomniu strednej fázy; **Krče zahrňajú:** záchvaty typu grand mal; **Edém zahrňa:** generalizovaný edém, periférny edém, jamkovitý edém. **Porucha menštruácie zahrňa: omeškanie menštruácie, nepravidelnú menštruáciu, oligomenoreu.**

Nežiaduce účinky zaznamenané s liekovými formami risperidónu

Paliperidón je aktívnym metabolitom risperidónu, preto sú profily nežiaducich reakcií týchto liečiv (vrátane perorálnych a injekčných liekových foriem) navzájom relevantné.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Anafylaktická reakcia

Počas postmarketingového používania boli u pacientov, ktorí predtým tolerovali perorálny risperidón alebo perorálny paliperidón, zriedkavo hlásené prípady anafylaktickej reakcie po podaní injekcie Xeplionu (pozri časť 4.4).

Reakcie v mieste podania injekcie

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou spojenou s miestom podania injekcie bola bolesť. Väčšina týchto reakcií bola uvedená ako mierne až stredne závažná. Hodnotenia pacientov ohľadom bolesti v mieste podania injekcie na základe vizuálnej analógovej škály mali tendenciu časom klesať, čo sa týka frekvencie aj intenzity v štúdiách s Xeplionom fázy 2 a 3. Injekcie do deltového svalu boli pocitované ako mierne bolestivejšie v porovnaní s odpovedajúcimi injekciami do sedacieho svalu. Ostatné reakcie v mieste podania injekcie boli väčšinou mierne a zahrňali zatvrdnutie (časté), pruritus (menej časté) a uzlíky (zriedkavé).

Extrapyramídové príznaky (EPS)

EPS predstavuje zlúčenú analýzu nasledujúcich výrazov: parkinsonizmus (zahrňa hypersekréciu slín, muskuloskeletálnu stuhnutosť, parkinsonizmus, slintanie, rigiditu (fenomén ozubeného kolesa), bradykinézu, hypokinézu, maskovitú tvár, svalovú stuhnutosť, akinézu, rigiditu šije, svalovú rigiditu, parkinsonickú chôdzu, abnormálny glabulárny reflex a parkinsonický kľudový tremor), akatázia (vrátane akatázie, nepokoja, hyperkinézy a syndrómu nepokojných nôh), dyskineza (dyskineza, svalové záškľby, choreoatetóza, atetóza a myoklonus), dystónia (vrátane dystónie, hypertónie, tortikolis, mimovoľných svalových kontrakcií, skrátania svalov, blefarospazmu, okulogyriacie, paralýzy jazyka, krča tváre, laryngospazmu, myotónie, opistotonu, orofaryngeálneho krča, pleurotonu, krča jazyka a trizmu) a tremor. Treba poznamenať, že je zahrnuté širšie spektrum príznakov, ktoré nemusia mať nevyhnutne extrapyramídový pôvod.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

V 13-týždňovej štúdií zahŕňajúcej začiatkové dávkovanie 150 mg, vykazovala časť pacientov s abnormálnym zvýšením telesnej hmotnosti o $\geq 7\%$ spojitost' s výškou dávky, s 5 % výskytom v skupine užívajúcej placebo v porovnaní so 6 %, 8 % a 13 % výskytom v príslušných skupinách užívajúcich 25 mg, 100 mg a 150 mg Xeplionu.

Počas 33-týždňovej otvorenej prechodnej/udržiavacej periódy dlhodobej klinickej štúdie zameranej na prevenciu recidívy spĺňalo toto kritérium 12 % pacientov liečených Xeplionom (zvýšenie telesnej hmotnosti o $\geq 7\%$ od dvojito zaslepenej fázy až po ukončenie); priemerná zmena telesnej hmotnosti (SD) oproti základnej hodnote v otvorenej fáze bola + 0,7 (4,79) kg.

Hyperprolaktinémia

V klinických skúškach sa pozoroval stredný nárast sérovej hladiny prolaktínu u pacientov oboch pohlaví liečených Xeplionom. Nežiaduce reakcie, ktoré by mohli poukazovať na nárast sérových hladín prolaktínu (napr. amenorea, galaktorea, menštruačné poruchy, gynekomastia), boli zaznamenané celkovo u $< 1\%$ pacientov.

Účinky tejto triedy liekov

Pri užívaní antipsychotík sa môže vyskytnúť predĺženie QT intervalu, ventrikulárne arytmie (ventrikulárna fibrilácia, ventrikulárna tachykardia), náhla nevysvetlená smrť, zastavenie srdcovej činnosti a Torsade de pointes.

Pri užívaní antipsychotík boli s neznámou frekvenciou hlásené prípady venózneho tromboembolizmu vrátane prípadov pľúcnej embólie a prípadov hlbokkej žilovej trombózy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Vo všeobecnosti sa predávkovanie pravdepodobne prejaví prejavmi a príznakmi, ktoré sú vystupňovaním známych farmakologických účinkov paliperidónu, t.j. ospalivosť a sedácia, tachykardia a hypotenzia, predĺženie QT intervalu a extrapyramídové príznaky. Torsade de pointes a ventrikulárna fibrilácia boli hlásené v súvislosti s predávkovaním pacienta perorálnym paliperidónom. Pri akútnom predávkovaní je potrebné zvážiť možnosť predávkovania viacerými liekmi súčasne.

Liečba

Pri hodnotení potreby liečby a rekonvalescencie je potrebné zvážiť charakter liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním a dlhý polčas eliminácie paliperidónu. K dispozícii nie je žiadne špecifické antidotum pre paliperidón. Je potrebné použiť všeobecné podporné opatrenia. Zabezpečiť a udržať voľné dýchacie cesty a zaistiť dostatočnú oxygenáciu a ventiláciu.

Okamžite je potrebné začať monitorovanie kardiovaskulárnych parametrov, vrátane kontinuálneho monitorovania EKG, vzhľadom na možné poruchy srdcového rytmu. Hypotenziu a zlyhanie obehu je potrebné liečiť vhodnými postupmi, vrátane intravenózneho podania tekutín a/alebo aplikácie sympatomimetík. V prípade závažných extrapyramídových príznakov sa majú podať anticholinergické látky. Pacienta je potrebné pozorne sledovať a monitorovať až do jeho zotavenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, iné antipsychotiká, ATC kód: N05AX13

Xeplion obsahuje racemickú zmes (+)- a (-)-paliperidónu.

Mechanizmus účinku

Paliperidón je selektívny blokátor monoamínových účinkov, ktorého farmakologické vlastnosti sa líšia od tradičných neuroleptík. Paliperidón sa pevne viaže na serotonínové 5-HT₂ receptory a na dopamínové D₂ receptory. Paliperidón tiež blokuje alfa 1-adrenergické receptory a v menšom rozsahu aj histamínové H₁ receptory a alfa 2-adrenergické receptory. Farmakologická aktivita enantiomérov (+)- a (-)-paliperidónu je kvalitatívne a kvantitatívne podobná.

Paliperidón sa neviaže na cholínergické receptory. Aj napriek tomu, že paliperidón je silným antagonistom D₂-receptorov, ktorý dokázateľne zmiernuje pozitívne príznaky schizofrénie, vyvoláva menej výraznú katepsiu a znižuje motorické funkcie v menšom rozsahu ako tradičné neuroleptiká. Dominujúci centrálny sérotonínový antagonizmus môže znižovať tendenciu paliperidónu vyvolávať extrapyramídové vedľajšie účinky.

Klinická účinnosť

Akútna liečba schizofrénie

Účinnosť Xeplionu pri akútnej liečbe schizofrénie bola stanovená pomocou štyroch krátkodobých (jedna 9-týždňová a tri 13-týždňové) dvojito zaslepených, randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdií s fixným dávkovaním na dospelých hospitalizovaných pacientoch s akútnym relapsom, ktorí spĺňali kritériá DSM-IV pre schizofréniu. Fixné dávky Xeplionu v týchto štúdiách sa podávali 1., 8. a 36. deň pri 9-týždňovej štúdii a dodatočne ešte 64. deň pri 13-týždňových štúdiách. Počas akútnej liečby schizofrénie Xeplionom neboli potrebné žiadne ďalšie prídavné perorálne antipsychotiká. Primárny cieľ účinnosti bol definovaný ako pokles celkového skóre na PANSS škále (z angl. Positive and Negative Syndrome Scale), ako je to zobrazené v nasledujúcej tabuľke. PANSS je validovaná viacpoložková škála skladajúca sa z piatich faktorov na hodnotenie pozitívnych príznakov, negatívnych príznakov, dezorganizovaného myslenia, nekontrolovanej hostility/podráždenosti a úzkosti/depresie. Fungovanie sa hodnotilo pomocou stupnice Osobnej a sociálnej výkonnosti (PSP, z angl. Personal and Social Performance scale). PSP je validovaná, lekárom hodnotená škála, ktorá meria osobné a sociálne fungovanie v štyroch hlavných oblastiach: sociálne prospešné aktivity (práca a štúdium), osobné a sociálne vzťahy, starostlivosť o seba a rušivé a agresívne správanie.

V 13-týždňovej štúdii (n = 636) porovnávajúcej tri fixné dávky Xeplionu (začiatková injekcia 150 mg do deltového svalu, následne 3 dávky do sedacieho alebo deltového svalu buď 25 mg/4 týždne, 100 mg/4 týždne alebo 150 mg/4 týždne) s placebom sa pri všetkých troch dávkach Xeplionu preukázalo významné zlepšenie celkového skóre PANSS v porovnaní s placebom. V tejto štúdii vykazovali v skóre PSP obe terapeutické skupiny s dávkou 100 mg/4 týždne a 150 mg/4 týždne, okrem dávky 25 mg/4 týždne, štatistickú prevahu oproti placebo. Tieto výsledky podporujú pretrvávanie účinnosti počas celého trvania liečby a zlepšenie v PANSS a bolo pozorované už 4. deň, s významným oddelením Xeplionu od placebo v skupinách s Xeplionom podávaným v dávkach 25 mg a 150 mg do 8. dňa.

Výsledky ďalších štúdií priniesli štatisticky významné výsledky v prospech Xeplionu, okrem dávky 50 mg v jednej zo štúdií (pozri nasledujúcu tabuľku).

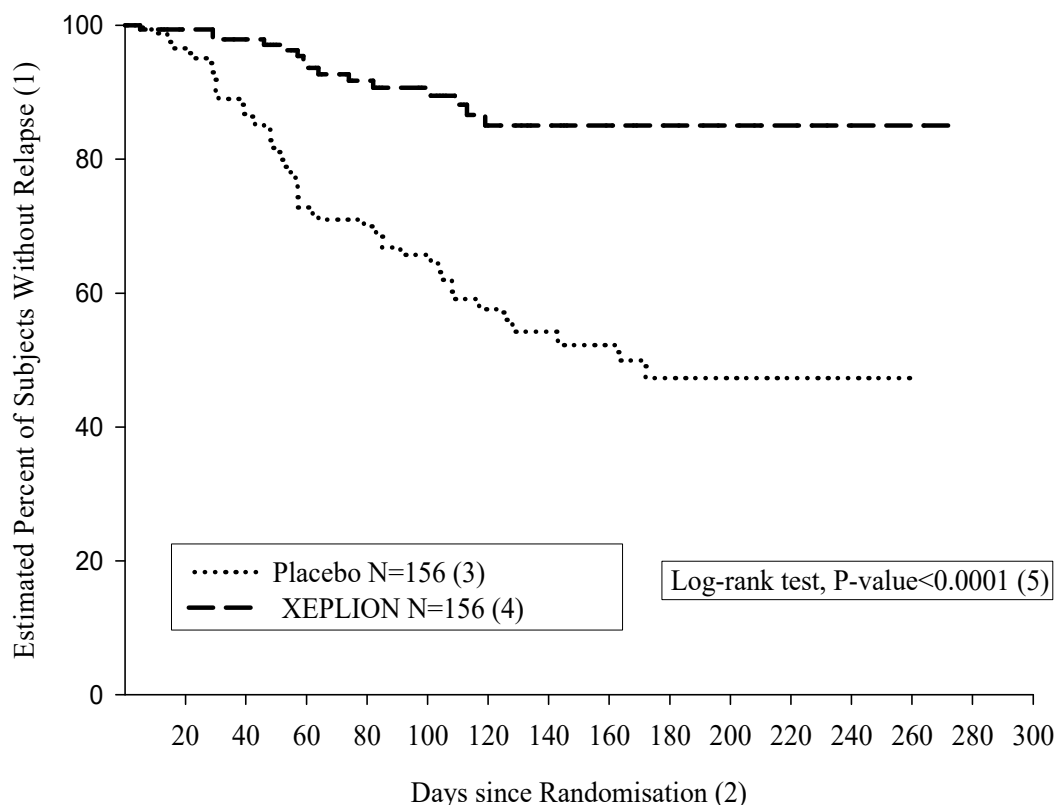
Celkové skóre PANSS – Zmena od východiskovej po koncovú hodnotu – LOCF pre štúdie R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 a R092670-PSY-3007: Súbor analýzy primárnej účinnosti					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Priemerná východisková hodnota (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Priemerná zmena (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P-hodnota (vs. placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Priemerná východisková hodnota (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Priemerná zmena (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P-hodnota (vs. placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Priemerná východisková hodnota (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	--
Priemerná zmena (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	
P-hodnota (vs. placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Priemerná východisková hodnota (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Priemerná zmena (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
P-hodnota (vs. placebo)	--		0,001	< 0,0001	

* Pri štúdiu R092670-PSY-3007 bola začiatková dávka 150 mg podaná všetkým pacientom v terapeutických skupinách so Xeplionom 1. deň a následne im bola podávaná pridelená dávka.

Poznámka: Negatívna zmena v skóre označuje zlepšenie.

Udržiavanie kontroly príznakov a oddialenie recidívy schizofrénie

Účinnosť Xeplionu pri udržaní symptomatickej kontroly a oddialení relapsu schizofrénie bola stanovená v dlhodobej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdiu s flexibilným dávkovaním, ktorej sa zúčastnilo 849 mladších dospelých pacientov spĺňajúcich kritériá DSM-IV pre schizofréniu. Táto štúdia zahŕňala 33-týždňovú otvorenú fázu akútnej liečby a stabilizácie, randomizovanú, dvojito zaslepenú, placebo kontrolovanú fázu na sledovanie relapsu a 52-týždňovú otvorenú pokračovaciu periódu. V tejto štúdiu boli dávky Xeplionu 25 mg, 50 mg, 75 mg a 100 mg podávané v mesačných intervaloch; dávka 75 mg bola povolená len počas 52-týždňovej otvorenej pokračovacej periódy. Pacienti spočiatku dostávali flexibilné dávky Xeplionu (25 mg-100 mg) počas 9-týždňového prechodného obdobia, potom nasledovalo 24-týždňové udržiavacie obdobie, kedy museli pacienti dosahovať požadované skóre PANSS ≤ 75 . Úpravy dávkovania boli povolené len počas prvých 12 týždňov udržiavacieho obdobia. Celkovo 410 stabilizovaných pacientov bolo randomizovaných do skupiny so Xeplionom (medián trvania 171 dní [rozsah 1 až 407 dní]) alebo do skupiny s placebo (medián trvania 105 dní [rozsah 8 až 441 dní]), až kým sa u nich nevyskytol relaps príznakov schizofrénie v dvojito zaslepenej fáze rôzneho trvania. Klinická štúdia bola zastavená v skorom období z dôvodov spojených s účinnosťou, keďže sa u pacientov liečených Xeplionom pozorovala oveľa dlhšia doba do relapsu ($p < 0,0001$, obr. 1) v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (pomer rizík = 4,32; 95 % CI: 2,4-7,7).



Obrázok 1: Kaplan-Meierova krivka doby do relapsu – predbežná analýza (súbor predbežných analýz „Intent-to-Treat“ (so zámerom liečby))

- (1) Predpokladané percento subjektov bez relapsu
- (2) Počet dní od randomizácie
- (3) Placebo N = 156
- (4) XEPLION N = 156
- (5) Log-rank test, p-hodnota < 0,0001

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Xeplion vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu schizofrénie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Paliperidón palmitát je proliečivo paliperidónu vo forme esteru kyseliny palmitovej. Z dôvodu extrémne nízkej rozpustnosti vo vode sa paliperidón palmitát po intramuskulárnom podaní pomaly rozpúšťa a následne hydrolyzuje na paliperidón a absorbuje do systémového obehu. Po jednej intramuskulárnej dávke sa plazmatické koncentrácie paliperidónu postupne zvýšia až dosiahnu maximálne plazmatické koncentrácie pri mediáne T_{max} 13 dní. Liečivo sa začína uvoľňovať hneď 1. deň a trvá to minimálne 4 mesiace.

Po intramuskulárnom podaní jednej dávky (25 mg-150 mg) do deltového svalu sa pozorovala v priemere o 28 % vyššia hodnota C_{max} ako pri podaní do sedacieho svalu. Dve začiatkové intramuskulárne injekcie do deltového svalu, jedna v dávke 150 mg 1. deň a druhá v dávke 100 mg 8. deň, napomáhajú rýchlemu dosiahnutiu terapeutických koncentrácií. Profil uvoľňovania a režim dávkovania Xeplionu vedú k udržaniu terapeutických koncentrácií. Celková expozícia paliperidónu po

podaní Xeplionu bola úmerná dávkam v celom dávkovacom rozsahu 25 mg-150 mg a menej ako úmerná dávkam pre hodnotu C_{max} pri dávkach vyšších ako 50 mg. Priemerný pomer maximálnych a minimálnych koncentrácií (peak:trough ratio) v rovnovážnom stave pri dávke 100 mg Xeplionu bol po podaní do sedacieho svalu 1,8 a po podaní do deltového stavu 2,2. Priemerný zdanlivý biologický polčas paliperidónu po podaní Xeplionu v rozsahu dávok od 25 mg-150 mg bol v rozpätí 25-49 dní.

Absolútna biologická dostupnosť paliperidón palmitátu po podaní Xeplionu je 100 %.

Po podaní paliperidón palmitátu sa (+) a (-) enantioméry paliperidónu vzájomne vymenia a dosiahnu pomer AUC (+) k (-) približne 1,6-1,8.

Väzba racemického paliperidónu na plazmatické bielkoviny je 74 %.

Biotransformácia a eliminácia

Jeden týždeň po podaní jednorazovej perorálnej dávky 1 mg ^{14}C -paliperidónu (forma s okamžitým uvoľňovaním účinnej látky) sa 59 % z dávky vylúčilo v nezmenenej forme do moču, čo odráža menej významný metabolizmus paliperidónu pečeňou. Približne 80 % z podanej rádioaktivity sa zachytilo v moči a 11 % v stolici. *In vivo* boli identifikované štyri metabolické dráhy, pričom žiadna z nich nepredstavovala viac ako 6,5 % z podanej dávky: dealkylácia, hydroxylácia, dehydrogenácia a benzisoxazolové štiepenie. Aj napriek tomu, že sa v štúdiách *in vitro* predpokladal význam izoenzýmov CYP2D6 a CYP3A4 pri metabolizme paliperidónu, v štúdiách *in vivo* sa nepotvrdilo, že by tieto izoenzýmy mali významnú úlohu. V analýzach populačnej farmakokinetiky sa nezistili výraznejšie rozdiely eliminácie paliperidónu po podaní perorálneho paliperidónu osobám s rýchlym metabolizmom, resp. s pomalým metabolizmom substrátov izoenzýmu CYP2D6. V štúdiách *in vitro* zameraných na mikrozómy ľudskej pečene sa ukázalo, že paliperidón významnejšie neinhibuje metabolizmus liekov, ktoré sú metabolizované izoenzýmami cytochrómu P450, vrátane CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a CYP3A5.

V štúdiách *in vitro* sa ukázalo, že paliperidón je pri vysokých koncentráciách P-gp substrátom a slabým inhibítorom P-gp. Nie sú dostupné žiadne *in vivo* údaje a klinický význam nie je známy.

Injekcia paliperidón palmitátu s dlhotrvajúcim účinkom verusus perorálny paliperidón s predĺženým uvoľňovaním

Xeplion je určený na podávanie paliperidónu v mesačných intervaloch, zatiaľ čo perorálny paliperidón s predĺženým uvoľňovaním sa podáva každý deň. Začiatkový režim pre Xeplion (150 mg/100 mg do deltového svalu 1. deň/8. deň) bol navrhnutý za účelom rýchleho dosiahnutia rovnovážneho stavu koncentrácií paliperidónu pri začatí terapie bez použitia perorálnej suplementácie.

Vo všeobecnosti boli celkové začiatkové plazmatické hladiny pri Xeplione v rámci expozičného rozsahu, ktorý bol pozorovaný pri dávkach 6-12 mg perorálneho paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním. Používanie tohto režimu pri začatí užívania Xeplionu umožnilo pacientom zostať v expozičnom okne 6-12 mg perorálneho paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním, dokonca aj počas dní pred dávkou s minimami plazmatických hladín (8. a 36. deň). Z dôvodu rozdielnych stredných farmakokinetických profilov medzi týmito dvoma liekmi by sa malo postupovať opatrne pri priamom porovnávaní ich farmakokinetických vlastností.

Porucha funkcie pečene

Paliperidón nie je rozsiahlejšie metabolizovaný v pečeni. Aj napriek tomu, že sa účinky Xeplionu neskúmali u ľudí s poruchou funkcie pečene, nevyžaduje sa žiadna úprava dávkovania u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene. V štúdiu s perorálnym paliperidónom zahŕňajúcej pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) boli plazmatické koncentrácie voľného paliperidónu podobné ako u zdravých jedincov. K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

Vylučovanie jednej dávky 3 mg tablety perorálneho paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním sa sledovalo u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek. Eliminácia paliperidónu sa znižuje so znižujúcim sa predpokladaným klírensom kreatinínu. Celkový klírens paliperidónu u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek ($CrCl = 50$ až < 80 ml/min.) bol priemerne nižší o 32 %, u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($CrCl = 30$ až < 50 ml/min.) bol nižší o 64 % a u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CrCl = 10$ až < 30 ml/min.) bol nižší o 71 %, čo zodpovedá priemernému 1,5-; 2,6- a 4,8-násobnému nárastu expozície (AUC_{inf}) v danom poradí v porovnaní so zdravými jedincami. Na základe obmedzeného počtu pozorovaní so Xeplionom, u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek a farmakokinetických simulácií sa odporúča nižšia dávka (pozri časť 4.2).

Staršie osoby

Analýza populačnej farmakokinetiky neodhalila žiadny dôkaz rozdielov vo farmakokinetike spojených s vekom.

Index telesnej hmotnosti (BMI)/telesná hmotnosť

Farmakokinetické štúdie s paliperidón palmitátom preukázali o niečo nižšie (10-20 %) plazmatické koncentrácie paliperidónu u pacientov s nadváhou alebo obezitou v porovnaní s pacientmi s normálnou hmotnosťou (pozri časť 4.2).

Rasa

Analýza populačnej farmakokinetiky údajov zo štúdií s perorálnym paliperidónom neodhalila žiadny dôkaz rozdielov spojených s rasou vo farmakokinetike paliperidónu po podaní Xeplionu.

Pohlavie

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely medzi mužmi a ženami.

Fajčenie

V štúdiách *in vitro* zameraných na enzýmy ľudskej pečene sa zistilo, že paliperidón nie je substrátom izoenzýmu CYP1A2. Z tohto dôvodu by fajčenie nemalo ovplyvňovať farmakokinetiku paliperidónu. Vplyv fajčenia na farmakokinetiku paliperidónu sa pri Xeplione neskúmal. V analýze populačnej farmakokinetiky na základe údajov zo štúdií s perorálnymi tabletami paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním sa preukázala mierne znížená expozícia paliperidónu u fajčiarov v porovnaní s nefajčiarimi. Je nepravdepodobné, že tento rozdiel je klinicky relevantný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách skúmajúcich toxicitu po opakovanom intramuskulárnom podaní paliperidón palmitátu (1-mesačná lieková forma) a perorálnom podaní paliperidónu potkanom a psom sa pozorovali najmä farmakologické účinky, ako je sedácia a prolaktínové účinky na prsné žľazy a pohlavné orgány. U zvierat liečených paliperidón palmitátom bolo možné pozorovať zápalovú reakciu v mieste intramuskulárneho podania. Príležitostne sa vytvoril absces.

V štúdiách s perorálnym risperidónom, ktorý sa z väčšej časti u potkanov a ľudí mení na paliperidón, skúmajúcich reprodukčnú toxicitu u potkanov, sa pozorovali nežiaduce účinky na pôrodnú hmotnosť a prežívanie mláďat. Nepozorovala sa žiadna embryonálna toxicita ani malformácie po intramuskulárnom podaní paliperidón palmitátu gravidným samiciam potkanov do maximálnej dávky (160 mg/kg/deň), čo zodpovedá 4,1-násobku expozičnej hladiny u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke 150 mg. Po podaní iných antagonistov dopamínu gravidným samiciam zvierat sa zistili nežiaduce účinky na učenie a motorický vývin mláďat.

Paliperidón palmitát ani paliperidón neboli genotoxické. V štúdiách skúmajúcich karcinogénne účinky po perorálnom podaní risperidónu potkanom a myšiam sa pozoroval zvýšený výskyt adenómov hypofýzy (u myši), adenómov endokrinného pankreasu (u potkanov) a adenómov prsnej žľazy (u oboch druhov laboratórných zvierat). Možnosť karcinogénnych účinkov intramuskulárne podaného paliperidón palmitátu sa vyhodnocovala u potkanov. U samíc potkanov sa vyskytol štatisticky významný nárast adenokarcinómov prsnej žľazy pri dávkach 10, 30 a 60 mg/kg/mesiac. U samcov potkanov sa vyskytol štatisticky významný nárast adenómov a karcinómov prsnej žľazy pri dávkach 30 a 60 mg/kg/mesiac, čo je 1,2- a 2,2-násobok expozičnej hladiny pri maximálnej dávke 150 mg odporúčanej u ľudí. Tieto nádory môžu súvisieť s dlhotrvajúcim antagonizmom dopamínových D2-receptorov a hyperprolaktinémiou. Význam týchto poznatkov o nádoroch u hlodavcov z hľadiska rizika pre ľudí nie je známy.

6 FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Polysorbát 20
Polyetylénglykol 4000
Monohydrát kyseliny citrónovej
Bezvodý hydrogénfosforečnan disodný
Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

25 mg

0,25 ml suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke (cyklický olefinový kopolymér) s piestovou zátkou, zarážkou a ochranným uzáverom (bromobutylová guma) s 1½-palcovou bezpečnostnou ihlou veľkosti 22 G (0,72 mm x 38,1 mm) a 1-palcovou bezpečnostnou ihlou veľkosti 23 G (0,64 mm x 25,4 mm).

50 mg

0,5 ml suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke (cyklický olefinový kopolymér) s piestovou zátkou, zarážkou a ochranným uzáverom (bromobutylová guma) s 1½-palcovou bezpečnostnou ihlou veľkosti 22 G (0,72 mm x 38,1 mm) a 1-palcovou bezpečnostnou ihlou veľkosti 23 G (0,64 mm x 25,4 mm).

75 mg

0,75 ml suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke (cyklický olefinový kopolymér) s piestovou zátkou, zarážkou a ochranným uzáverom (bromobutylová guma) s 1½-palcovou bezpečnostnou ihlou veľkosti 22 G (0,72 mm x 38,1 mm) a 1-palcovou bezpečnostnou ihlou veľkosti 23 G (0,64 mm x 25,4 mm).

100 mg

1 ml suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke (cyklický olefinový kopolymér) s piestovou zátkou, zarážkou a ochranným uzáverom (bromobutylová guma) s 1½-palcovou bezpečnostnou ihlou veľkosti 22 G (0,72 mm x 38,1 mm) a 1-palcovou bezpečnostnou ihlou veľkosti 23 G (0,64 mm x 25,4 mm).

150 mg

1,5 ml suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke (cyklický olefinový kopolymér) s piestovou zátkou, zarážkou a ochranným uzáverom (bromobutylová guma) s 1½-palcovou bezpečnostnou ihlou veľkosti 22 G (0,72 mm x 38,1 mm) a 1-palcovou bezpečnostnou ihlou veľkosti 23 G (0,64 mm x 25,4 mm).

Veľkosti balenia:

Balenie obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku a 2 ihly.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má byť zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. marec 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. december 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Xeplion 150 mg a Xeplion 100 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 156 mg paliperidón palmitátu v 1 ml zodpovedajúceho 100 mg paliperidónu.

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 234 mg paliperidón palmitátu v 1,5 ml zodpovedajúceho 150 mg paliperidónu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním.

Suspenzia je bielej až sivobielej farby. Suspenzia má neutrálne pH (približne 7,0).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Xeplion je indikovaný na udržiavaciu liečbu schizofrénie dospelým pacientom stabilizovaným pomocou paliperidónu alebo risperidónu.

U vybraných dospelých pacientov so schizofréniou a s predchádzajúcou odpoveďou na liečbu perorálnym paliperidónom alebo risperidónom sa môže Xeplion podávať bez predchádzajúcej stabilizácie prostredníctvom perorálnej liečby v prípade, že sa u nich vyskytujú mierne až stredne závažné psychotické príznaky a je potrebná injekčná liečba s dlhotrvajúcim účinkom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka pri začatí podávania Xeplionu je 150 mg 1. deň liečby a 100 mg o týždeň neskôr (8. deň). Obe dávky sa majú podať do deltového svalu za účelom rýchleho dosiahnutia terapeutických koncentrácií (pozri časť 5.2). Tretia dávka sa má podať jeden mesiac po druhej úvodnej dávke. Odporúčaná mesačná udržiavacia dávka je 75 mg; niektorým pacientom môžu viac prospievať nižšie alebo vyššie dávky v rámci odporúčaného rozsahu 25 mg – 150 mg na základe tolerancie a/alebo účinnosti u jednotlivých pacientov. Pacienti s nadváhou alebo obézni pacienti môžu vyžadovať dávky na hornej hranici rozsahu (pozri časť 5.2). Po druhej úvodnej dávke bude možné podávať mesačné udržiavacie dávky buď do deltového alebo sedacieho svalu.

Úpravu udržiavacej dávky je možné vykonávať v mesačných intervaloch. Pri úprave dávkovania sa majú zväziť vlastnosti týkajúce sa predĺženého uvoľňovania Xeplionu (pozri časť 5.2), keďže plný účinok udržiavacích dávok nemusí byť zreteľný niekoľko mesiacov.

Prechod z perorálneho paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním alebo perorálneho risperidónu na Xeplion

Xeplion sa má začať užívať podľa popisu na začiatku predchádzajúcej časti 4.2. Počas mesačnej udržiavacej liečby Xeplionom môžu pacienti, ktorí boli predtým stabilizovaní na rôznych dávkach paliperidónu tabliet s predĺženým uvoľňovaním, dosiahnuť podobnú expozíciu paliperidónu v rovnovážnom stave pomocou injekcie. Udržiavacie dávky Xeplionu potrebné na dosiahnutie podobnej expozície v rovnovážnom stave, sú uvedené nasledovne:

Dávky paliperidónu tabliet s predĺženým uvoľňovaním a Xeplionu potrebného na dosiahnutie podobnej expozície paliperidónu v rovnovážnom stave počas udržiavacej liečby.	
Predchádzajúca dávka paliperidónu tabliet s predĺženým uvoľňovaním	Injekčne podávaný Xeplion
3 mg denne	25-50 mg mesačne
6 mg denne	75 mg mesačne
9 mg denne	100 mg mesačne
12 mg denne	150 mg mesačne

Predchádzajúci perorálny paliperidón alebo perorálny risperidón je možné vysadiť v čase začatia liečby Xeplionom. U niektorých pacientov môže byť prínosom postupné vysadenie lieku. Niektorí pacienti prechádzajúci z vyšších perorálnych dávok paliperidónu (napr. 9-12 mg denne) na injekcie Xeplionu podávané do gluteálneho svalu môžu mať počas prvých 6 mesiacov po prechode nižšiu plazmatickú expozíciu. Z toho dôvodu sa môže prípadne zväziť podávanie injekcií do deltového svalu počas prvých 6 mesiacov.

Prechod z injekčne podávaného risperidónu s dlhotrvajúcim účinkom na Xeplion

Pri zmene liečby z injekčne podávaného risperidónu s dlhotrvajúcim účinkom začnite terapiu Xeplionom namiesto ďalšej naplánovanej injekcie. Podávanie Xeplionu má následne pokračovať v mesačných intervaloch. Jednotýždňový režim začiatočného dávkovania vrátane intramuskulárnych injekcií (1. deň a 8. deň, v danom poradí) podľa popisu v časti 4.2 sa nevyžaduje.

Pacienti, ktorí boli predtým stabilizovaní pomocou rôznych dávok injekčne podávaného risperidónu s dlhotrvajúcim účinkom môžu dosiahnuť podobnú expozíciu paliperidónu v rovnovážnom stave počas udržiavacej liečby mesačnými dávkami Xeplionu podľa nasledujúcich údajov:

Dávky injekčne podávaného risperidónu s dlhotrvajúcim účinkom a Xeplionu potrebného na dosiahnutie podobnej expozície paliperidónu v rovnovážnom stave	
Predchádzajúca dávka injekčne podávaného risperidónu s dlhotrvajúcim účinkom	Injekčne podávaný Xeplion
25 mg každé 2 týždne	50 mg mesačne
37,5 mg každé 2 týždne	75 mg mesačne
50 mg každé 2 týždne	100 mg mesačne

Antipsychotiká je potrebné vysadiť v súlade s príslušnými pokynmi pre podávanie. V prípade, že Xeplion vysadíte, musíte zväziť jeho vlastnosti týkajúce sa predĺženého uvoľňovania. Má sa pravidelne prehodnocovať užívanie lieku vzhľadom na prítomnosť extrapyramídových príznakov (EPS).

Vynechané dávky

Predchádzanie vynechaniu dávok

Odporúča sa, aby sa druhá začiatočná dávka Xeplionu podávala jeden týždeň po prvej dávke. Aby sa zamedzilo vynechaniu dávky, pacientovi môže byť druhá dávka podaná 4 dni pred alebo po jednotýždňovom limite (8. deň). Podobne sa odporúča podávať tretiu a nasledovné injekcie po začiatočnom režime v mesačných intervaloch. Aby sa zamedzilo vynechaniu dávky, pacientovi môže byť injekcia podaná do 7 dní pred alebo po mesačnom časovom limite.

Ak zmeškáte plánovaný dátum pre druhú injekciu Xeplionu (8. deň \pm 4 dni), odporúčané opätovné začatie liečby závisí od doby, ktorá uplynula od podania prvej injekcie pacientovi.

Vynechaná druhá začiatočná dávka (< 4 týždne od prvej injekcie)

Ak od prvej injekcie uplynuli menej ako 4 týždne, pacientovi má byť čo najskôr podaná druhá injekcia 100 mg do deltového svalu. Tretia injekcia Xeplionu 75 mg má byť podaná do deltového alebo sedacieho svalu 5 týždňov po prvej injekcii (bez ohľadu na čas podania druhej injekcie). Následne je

potrebné dodržiavať normálny mesačný cyklus podávania injekcií buď do deltového alebo sedacieho svalu v rozsahu dávky 25 mg až 150 mg v závislosti od tolerancie pacienta a/alebo účinnosti.

Vynechaná druhá začiatková dávka (4-7 týždňov od prvej injekcie)

Ak od prvej injekcie Xeplionu ubehlo 4 až 7 týždňov, pokračujte v dávkovaní dvoma injekciami 100 mg nasledujúcim spôsobom:

1. injekcia do deltového svalu čo najskôr
2. ďalšia injekcia do deltového svalu o týždeň neskôr
3. pokračovanie v normálnom mesačnom cykle podávania injekcií buď do deltového alebo sedacieho svalu v rozsahu dávky 25 mg až 150 mg v závislosti od tolerancie pacienta a/alebo účinnosti.

Vynechaná druhá začiatková dávka (> 7 týždňov od prvej injekcie)

Ak od prvej injekcie Xeplionu ubehlo viac ako 7 týždňov, začnite s dávkovaním podľa popisu uvedeného pre odporúčané začatie liečby Xeplionom vyššie.

Vynechaná mesačná udržiavacia dávka (1 mesiac až 6 týždňov)

Po začatí sa odporúča mesačný cyklus podávania injekcií Xeplionu. Ak od poslednej injekcie ubehlo menej ako 6 týždňov, podajte čo najskôr predchádzajúcu stabilizačnú dávku, v podávaní ďalších injekcií pokračujte v mesačných intervaloch.

Vynechaná mesačná udržiavacia dávka (> 6 týždňov až 6 mesiacov)

Ak od poslednej injekcie Xeplionu ubehlo viac ako 6 týždňov, odporúčania sú nasledovné:

Pre pacientov stabilizovaných dávkami 25 mg až 100 mg

1. čo najskôr injekcia do deltového svalu, s rovnakou dávkou, s ktorou bol pacient predtým stabilizovaný
2. ďalšia injekcia do deltového svalu (rovnaká dávka) o týždeň neskôr (8. deň)
3. pokračovanie v normálnom mesačnom cykle podávania injekcií buď do deltového alebo sedacieho svalu v rozsahu dávky 25 mg až 150 mg v závislosti od tolerancie pacienta a/alebo účinnosti.

Pre pacientov stabilizovaných dávkou 150 mg

1. čo najskôr injekcia do deltového svalu s dávkou 100 mg
2. ďalšia injekcia do deltového svalu o týždeň neskôr (8. deň) s dávkou 100 mg
3. pokračovanie v normálnom mesačnom cykle podávania injekcií buď do deltového alebo sedacieho svalu v rozsahu dávky 25 mg až 150 mg v závislosti od tolerancie pacienta a/alebo účinnosti.

Vynechaná mesačná udržiavacia dávka (> 6 mesiacov)

Ak od poslednej injekcie Xeplionu ubehlo viac ako 6 mesiacov, začnite s dávkovaním podľa popisu uvedeného pre odporúčané začatie liečby Xeplionom vyššie.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Účinnosť a bezpečnosť u starších pacientov vo veku > 65 rokov neboli stanovené.

Vo všeobecnosti sa odporúča pre starších pacientov s normálnou funkciou obličiek rovnaké dávkovanie Xeplionu ako pre mladších dospelých pacientov s normálnou funkciou obličiek. Z dôvodu možnej zníženej funkcie obličiek u starších pacientov však možno bude potrebné dávkovanie upraviť (pozri *Porucha funkcie obličiek* nižšie, kde nájdete odporúčania pre dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek).

Porucha funkcie obličiek

Xeplion nebol systematicky študovaný u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Pacientom s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 50 až < 80 ml/min.) sa odporúča

začať liečbu Xeplionom dávkou 100 mg v 1. deň liečby a 75 mg o týždeň neskôr, obe podané do deltového svalu. Odporúčaná mesačná udržiavacia dávka je 50 mg s rozsahom 25 mg až 100 mg v závislosti od tolerancie pacienta a/alebo účinnosti.

Xeplion sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min.) (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Na základe skúseností s perorálnym paliperidónom nie je u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene potrebná úprava dávkovania. Keďže nebol paliperidón skúmaný u pacientov s vážnou poruchou funkcie pečene, odporúča sa u týchto pacientov postupovať opatrne (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Xeplionu u detí a dospelých vo veku < 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Xeplion je určený len na intramuskulárne použitie. Nesmie sa podávať žiadnou inou cestou. Je potrebné podať ho pomaly, hlboko do deltového alebo gluteálneho svalu. Každú injekciu má podať zdravotnícky pracovník. Má sa podať jednou injekciou. Dávka sa nemá podávať rozdelenými injekciami.

Úvodné dávky v 1. a 8. deň sa musia podať do deltového svalu, aby sa rýchlo dosiahli terapeutické koncentrácie (pozri časť 5.2). Po druhej úvodnej dávke sa môžu podávať mesačné udržiavacie dávky buď do deltového alebo sedacieho svalu. V prípade bolesti v mieste podania, ak je diskomfort v mieste vpichu zle tolerovaný, sa má zvážiť zmena miesta podania zo sedacieho na deltový sval (a naopak) (pozri časť 4.8). Odporúča sa tiež striedať ľavú a pravú stranu (pozri nižšie).

Pokyny na používanie a zaobchádzanie s Xeplionom, pozri písomnú informáciu pre používateľa (informáciu určenú pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov).

Podanie do deltového svalu

Odporúčaná veľkosť ihly na začiatkové a udržiavacie podávanie Xeplionu do deltového svalu závisí od pacientovej hmotnosti. Pre pacientov vážiach ≥ 90 kg sa odporúča 1½-palcová ihla veľkosti 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Pre pacientov vážiach < 90 kg sa odporúča 1-palcová ihla veľkosti 23 G (25,4 mm x 0,64 mm). Podanie injekcie do deltového svalu sa má striedať, raz do jedného a raz do druhého svalu.

Podanie do sedacieho svalu

Odporúčaná veľkosť ihly na udržiavacie podávanie Xeplionu do sedacieho svalu je 1½-palcová ihla veľkosti 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Dávku je potrebné podať do vonkajšieho horného kvadrantu sedacej časti. Podanie injekcie do sedacieho svalu sa má striedať, raz do jedného a raz do druhého svalu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo, na risperidón alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Použitie u pacientov akútne agitovaných alebo vo vážnom psychotickom stave

Xeplion sa nemá používať na zvládanie akútneho stavu agitovanosti ani vážnych psychotických stavov, keď sa vyžaduje okamžitá kontrola príznakov.

QT interval

Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní paliperidónu pacientom so známym kardiovaskulárnym ochorením alebo s rodinnou anamnézou predĺženého QT intervalu a pri súbežnom užívaní s inými liekmi, o ktorých sa predpokladá, že predlžujú QT interval.

Neuroleptický malígny syndróm

Pri liečbe paliperidónom sa vyskytol neuroleptický malígny syndróm (NMS), ktorý je charakterizovaný hypertermiou, svalovou rigiditou, vegetatívnou nestabilitou, poruchami vedomia a zvýšením sérových hladín kreatínfosfokinázy. Ďalšie klinické prejavy môžu zahŕňať myoglobinúriu (rabdomyolýzu) a akútne zlyhanie obličiek. Ak sa u pacienta objavia prejavy alebo príznaky indikujúce NMS, je potrebné vysadiť paliperidón.

Tardívna dyskinéza/Extrapyramídové príznaky

Liečba antagonistami dopamínových receptorov sa spája so vznikom tardívnej dyskinézy, ktorá je charakterizovaná rytmickými, mimovoľnými pohybmi, najmä jazyka a/alebo tváre. Ak sa objavia prejavy a príznaky tardívnej dyskinézy, je potrebné zvážiť vysadenie všetkých antipsychotík, vrátane paliperidónu.

U pacientov dostávajúcich súbežne psychostimulanciá (napr. metylfenidát) a paliperidón sa vyžaduje opatrnosť, pretože sa pri úprave jedného alebo oboch liekov môžu objaviť extrapyramídové príznaky. Odporúča sa postupné ukončenie liečby stimulantom (pozri časť 4.5).

Leukopénia, neutropénia a agranulocytóza

Pri liečbe Xeplionom boli hlásené prípady leukopénie, neutropénie a agranulocytózy. V priebehu postmarketingového sledovania bola agranulocytóza hlásená veľmi zriedkavo (< 1/10 000 pacientov). Pacientov s klinicky významným nízkym počtom leukocytov v anamnéze alebo s liekom indukovanou leukopéniou/neutropéniou treba sledovať prvých niekoľko mesiacov liečby a treba zvážiť prerušenie liečby Xeplionom pri prvých prejavoch klinicky významného poklesu počtu leukocytov, ak nie sú prítomné iné kauzálne faktory. U pacientov s klinicky významnou neutropéniou treba starostlivo sledovať horúčku a iné príznaky alebo prejavy infekcie a ihneď ich liečiť, ak sa takéto príznaky alebo prejavy objavia. U pacientov so závažnou neutropéniou (absolútny počet neutrofilov < 1 x 10⁹/l) sa má liečba Xeplionom prerušiť a sledovať počet leukocytov až do zotavenia.

Reakcie z precitlivenosti

Počas postmarketingových skúseností boli u pacientov, ktorí predtým tolerovali perorálny risperidón alebo perorálny paliperidón, zriedkavo hlásené anafylaktické reakcie (pozri časti 4.1 a 4.8).

Ak sa vyskytnú reakcie z precitlivenosti, ukončíte používanie Xeplionu; začnite so všeobecnými podpornými opatreniami podľa klinickej potreby a sledujte pacienta, kým prejavy a príznaky nezmiznú (pozri časti 4.3 a 4.8).

Hyperglykémia a diabetes mellitus

Počas liečby paliperidónom bola hlásená hyperglykémia, diabetes mellitus a exacerbácia existujúceho diabetu, vrátane diabetickej kómy a ketoacidózy. Odporúča sa vhodné klinické sledovanie v súlade s používanými smernicami pre antipsychotiká. U pacientov liečených Xeplionom, treba sledovať príznaky hyperglykémie (ako polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a u pacientov s diabetes mellitus treba pravidelne sledovať zhoršenie kontroly glukózy.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

Pri užívaní Xeplionu bolo hlásené významné zvýšenie telesnej hmotnosti. Hmotnosť je potrebné pravidelne kontrolovať.

Použitie u pacientov s prolaktín-dependentnými nádormi

Štúdie s tkanivovými kultúrami naznačujú, že rast buniek v nádoroch prsníka u ľudí môže byť stimulovaný prolaktínom. Hoci sa v klinických a epidemiologických štúdiách zatiaľ nepreukázalo jasné spojenie s podávaním antipsychotík, u pacientov s relevantnou lekárskou anamnézou sa odporúča opatrnosť. Paliperidón sa má používať opatrne u pacientov s preexistujúcim nádorom, ktorý môže byť prolaktín-dependentný.

Ortostatická hypotenzia

Vzhľadom na alfa-blokujúci účinok môže paliperidón u niektorých pacientov vyvolať ortostatickú hypotenziu.

Zo zlúčených údajov získaných z troch placebo kontrolovaných 6-týždňových štúdií s fixnou dávkou perorálnych tabliet paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním (3 mg, 6 mg, 9 mg a 12 mg) vyplýva, že ortostatická hypotenzia sa vyskytla u 2,5 % pacientov liečených perorálnym paliperidónom v porovnaní s 0,8 % pacientov užívajúcich placebo. Xeplion sa má používať opatrne u pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením (napr. srdcové zlyhanie, infarkt myokardu alebo ischemia, poruchy prevodu vzruchu), cerebrovaskulárnym ochorením alebo stavmi, ktoré predisponujú pacienta k hypotenzii (napr. dehydratácia a hypovolémia).

Krčče

Xeplion sa má používať opatrne u pacientov s anamnézou krčv alebo iných stavov, ktoré môžu znižovať prah pre vznik krčv.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sú plazmatické hladiny paliperidónu zvýšené, a preto sa u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek odporúča úprava dávky. Xeplion sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min.) (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

O pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) nie sú k dispozícii žiadne údaje. Pri používaní paliperidónu u týchto pacientov je potrebná zvýšená opatrnosť.

Starší pacienti s demenciou

Xeplion nebol študovaný u starších pacientov s demenciou. Xeplion má byť podávaný s opatrnosťou u starších pacientov s demenciou s rizikovými faktormi pre cievnu mozgovú príhodu.

Skúsenosti s risperidónom uvedené nižšie sú považované za platné tiež pre paliperidón.

Celková úmrtnosť

Pri metaanalýze 17 kontrolovaných klinických štúdií sa u starších pacientov s demenciou, ktorí boli liečení inými atypickými antipsychotikami, vrátane risperidónu, aripiprazolu, olanzapínu a kvetiapínu, zistilo vyššie riziko úmrtia v porovnaní s placebo. U pacientov liečených risperidónom bola mortalita 4 % v porovnaní s 3,1 % u pacientov užívajúcich placebo.

Cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie

V randomizovaných, placebo kontrolovaných klinických štúdiách sledujúcich pacientov s demenciou, ktorí boli liečení niektorými atypickými antipsychotikami, vrátane risperidónu, aripiprazolu a olanzapínu, sa pozorovalo približne 3-násobne vyššie riziko cerebrovaskulárnych nežiaducich reakcií. Príčina tohto vyššieho rizika nie je známa.

Parkinsonova choroba a demencia s prítomnosťou Lewyho teliesok

Pri predpisovaní Xeplionu pacientom s Parkinsonovou chorobou alebo demenciou s prítomnosťou Lewyho teliesok (DLB) je potrebné, aby lekári zvažili pomer prínosu a rizika liečby, pretože obe skupiny pacientov môžu byť ohrozené zvýšeným rizikom vzniku neuroleptického malígneho syndrómu, resp. môžu mať vyššiu citlivosť na antipsychotiká. Zvýšená citlivosť na antipsychotiká sa môže prejavovať zmätenosťou, otupenosťou, posturálnou nerovnováhou vrátane častých pádov a extrapyramídovými príznakmi.

Priapizmus

Zaznamenalo sa, že antipsychotiká (vrátane risperidónu) s α -adrenergickými blokujúcimi účinkami vyvolávajú priapizmus. Po uvedení lieku na trh sa priapizmus zaznamenal tiež pri perorálnom paliperidóne, ktorý je aktívnym metabolitom risperidónu. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali urgentnú lekársku pomoc v prípade, že priapizmus pretrváva viac ako 4 hodiny.

Regulácia telesnej teploty

Antipsychotikám sa pripisuje úloha pri poruche schopnosti organizmu znížiť teplotu telesného jadra. Pri predpisovaní Xeplionu pacientom, ktorí sa dostávajú do situácií vedúcich k zvýšeniu teploty telesného jadra, napr. namáhavé cvičenie, pobyt vo veľkých horúčavách, súbežné užívanie liekov s anticholinergickým účinkom alebo dehydratácia, sa odporúča náležitá starostlivosť.

Venóznym tromboembolizmus

Pri užívaní antipsychotík sa vyskytli prípady venózneho tromboembolizmu (VTE). Keďže sa u pacientov liečených antipsychotikami často objavujú získané rizikové faktory pre vznik VTE, pred liečbou Xeplionom a počas nej treba zistiť všetky možné rizikové faktory VTE a prijať preventívne opatrenia.

Antiemetický účinok

V predklinických štúdiách s paliperidónom sa pozoroval antiemetický účinok. V prípade, že sa tento účinok vyskytne u ľudí, môže zakrývať prejavy a príznaky predávkovania niektorými liekmi alebo stavov, ako napr. obštrukcia čreva, Reyov syndróm a nádor mozgu.

Podávanie

Dajte pozor, aby nedošlo k neželanému podaniu Xeplionu do krvnej cievy.

Peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky

Peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky (IFIS, z angl. intraoperative floppy iris syndrome) sa pozoroval počas operácie katarakty u pacientov liečených liekmi s alfa 1a-adrenergickým antagonistickým účinkom, ako napr. Xeplion (pozri časť 4.8).

IFIS môže zvyšovať riziko očných komplikácií počas operácie a po nej. Pred operáciou treba očného chirurga informovať o užívaní liekov s alfa 1a-adrenergickým antagonistickým účinkom v súčasnosti alebo v minulosti. Potenciálny prínos ukončenia liečby blokujúcej alfa 1 pred operáciou katarakty sa nestanovil a musí sa porovnať s rizikom ukončenia antipsychotickej liečby.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Odporúča sa zvýšená opatrnosť pri predpisovaní Xeplionu v kombinácii s liekmi, ktoré predlžujú QT interval, napr. antiarytmiká triedy IA (napr. chinidín, disopyramid) a triedy III (napr. amiodarón, sotalol), niektoré antihistaminiká, niektoré iné antipsychotiká a niektoré antimalariká (napr. meflochín). Tento zoznam je informatívny a nie je úplný.

Možný účinok Xeplionu na iné lieky

Nepredpokladá sa, že by mal paliperidón klinicky významné farmakokinetické interakcie s liekmi metabolizovanými izoenzýmami cytochrómu P-450.

Vzhľadom na primárne účinky paliperidónu (pozri časť 4.8) na centrálny nervový systém (CNS) sa Xeplion má používať opatrne v kombinácii s inými liekmi s centrálnym účinkom, napr. anxiolytikami, s väčšinou antipsychotík, hypnotikami, opiátmi atď. alebo s alkoholom.

Paliperidón môže antagonizovať účinok levodopy a iných dopamínových agonistov. Ak je táto kombinácia potrebná, najmä u pacientov s Parkinsonovou chorobou v terminálnom štádiu, je nutné predpísať najnižšiu účinnú dávku oboch liekov.

Vzhľadom na možnosť vyvolania ortostatickej hypotenzie (pozri časť 4.4), pri podávaní Xeplionu s inými látkami s takýmto potenciálom, napr. iné antipsychotiká, tricyklická, môže vzniknúť aditívny účinok.

Odporúča sa zvýšená opatrnosť, ak sa paliperidón užíva v kombinácii s inými liekmi, ktoré môžu znižovať prah pre vznik kŕčov (t.j. fenotiazíny alebo butyrofenóny, tricyklická alebo SSRI, tramadol, meflochín atď.).

Súbežné podávanie perorálnych tabliet paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním pri rovnovážnom stave (12 mg jedenkrát denne) a tabliet divalproexu sodného s predĺženým uvoľňovaním (500 mg až 2 000 mg jedenkrát denne) neovplyvnilo farmakokinetiku valproátu v rovnovážnom stave.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie zamerané na interakciu medzi Xeplionom a lítiom, farmakokinetická interakcia je však nepravdepodobná.

Možný účinok iných liekov na Xeplion

V štúdiách *in vitro* sa zistilo, že izoenzýmy CYP2D6 a CYP3A4 majú minimálny význam v metabolizme paliperidónu, avšak v štúdiách *in vitro* a *in vivo* sa nezistilo, že by tieto izoenzýmy mali významnú úlohu v metabolizme paliperidónu. Pri súbežnom podávaní perorálneho paliperidónu s paroxetínom, silným inhibítorom izoenzýmu CYP2D6, sa nepozorovali žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku paliperidónu.

Súbežné podávanie perorálneho paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne s karbamazepínom 200 mg dvakrát denne spôsobilo pokles C_{max} a AUC paliperidónu v priemernom rovnovážnom stave približne o 37 %. Tento pokles je v značnej miere spôsobený 35 % zvýšením renálneho klírensu paliperidónu pravdepodobne v dôsledku indukcie renálneho P-gp karbamazepínom. Menší pokles v množstve nezmeneného liečiva vylúčeného močom naznačuje, že počas súbežného podávania spolu s karbamazepínom bol menší vplyv na metabolizmus CYP alebo na biologickú dostupnosť paliperidónu. Väčší pokles plazmatickej koncentrácie paliperidónu sa môže vyskytnúť po vyšších dávkach karbamazepínu. Pri začatí liečby karbamazepínom treba prehodnotiť dávku Xeplionu

a v prípade potreby ju zvýšiť. Naopak, pri ukončení liečby karbamazepínom treba prehodnotiť dávku Xeplionu a v prípade potreby ju znížiť.

Súbežné podávanie perorálnej tablety paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním 12 mg v jednej dávke a tabliet divalproexu sodného s predĺženým uvoľňovaním (dve tablety 500 mg jedenkrát denne) malo za následok približne 50 % zvýšenie C_{max} a AUC paliperidónu, pravdepodobne následkom zvýšenej perorálnej absorpcie. Keďže sa nepozoroval žiadny účinok na systémový klírens, nemala by sa očakávať žiadna klinicky signifikantná interakcia medzi tabletami divalproexu sodného s predĺženým uvoľňovaním a intramuskulárnou injekciou Xeplionu. Táto interakcia nebola študovaná pri Xeplione.

Súbežné užívanie Xeplionu s risperidónom alebo perorálnym paliperidónom

Vzhľadom na to, že paliperidón je hlavným aktívnym metabolitom risperidónu, vyžaduje sa opatrnosť, keď sa Xeplion podáva súbežne s risperidónom alebo s perorálnym paliperidónom počas dlhšieho obdobia. Údaje o bezpečnosti týkajúce sa súbežného podávania Xeplionu s inými antipsychotikami sú obmedzené.

Súbežné použitie Xeplionu so psychostimulanciami

Kombinované užívanie psychostimulancií (napr. metylfenidát) s paliperidónom môže viesť k extrapyramídovým príznakom po zmene jednej alebo oboch liečob (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití paliperidónu počas gravidity. V štúdiách na zvieratách nemal intramuskulárne podaný paliperidón palmitát ani perorálne podaný paliperidón žiadne teratogénne účinky, avšak pozorovali sa iné formy reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). U novorodencov, ktorí boli vystavení počas tretieho trimestra gravidity paliperidónu, existuje riziko vzniku nežiaducich reakcií zahŕňajúcich extrapyramídové príznaky a/alebo príznaky z vysadenia lieku, ktoré sa môžu líšiť v závažnosti a trvaní po pôrode. Boli hlásené agitácia, hypertónia, hypotónia, tremor, somnolencia, respiračná tieseň alebo ťažkosti pri kŕmení. Preto majú byť novorodenci starostlivo sledovaní. Xeplion sa nesmie užívať počas gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutné.

Dojčenie

Paliperidón sa vylučuje do materského mlieka v množstve, ktoré by pravdepodobne ovplyvnilo dojčené dieťa, ak by jeho matka dostávala terapeutické dávky tohto lieku. Xeplion sa nesmie používať počas laktácie.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne relevantné účinky.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Paliperidón môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje kvôli potenciálnemu vplyvu na nervový systém a zrak, ako napr. sedácia, somnolencia, synkopa, rozmazané videnie (pozri časť 4.8). Z tohto dôvodu je potrebné pacientov poučiť, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, kým nebude známe, ako reagujú na Xeplion.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie uvádzané v klinických štúdiách boli insomniá, bolesť hlavy, úzkosť, infekcia horných dýchacích ciest, reakcia v mieste podania injekcie, parkinsonizmus, zvýšenie hmotnosti, akatázia, agitovanosť, útlm/somnolencia, nauzea, zápcha, točenie hlavy, muskuloskeletálna bolesť, tachykardia, tremor, bolesť brucha, vracanie, diareá, únava a dystónia. Z uvedených sa zdajú byť akatázia a útlm/somnolencia závislá od dávkovania.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

V nasledujúcej časti sú uvedené všetky nežiaduce reakcie na liek hlásené u paliperidónu podľa kategórie frekvencie odhadnutej z klinických štúdií s paliperidón palmitátom. Výskyt nežiaducich reakcií sa uvádza nasledovne: *veľmi časté* ($\geq 1/10$); *časté* ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); *menej časté* ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); *zriedkavé* ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); *veľmi zriedkavé* ($< 1/10\,000$) a *neznáme* (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie				
	Frekvencia				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest, chrípka	pneumónia, bronchitída, infekcia dýchacej sústavy, sínusitída, cystitída, infekcia ucha, tonzilitída, onychomykóza, celulitída, podkožný absces	infekcia oka, akarodermatitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému			znížený počet leukocytov, anémia	neutropénia, trombocytopénia, zvýšený počet eozinofilov	agranulocytóza
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita		anafylak-tická reakcia
Poruchy endokrinného systému		hyperprolaktinémia ^b		neprimerané vylučovanie antidiuretického hormónu, prítomnosť glukózy v moči	
Poruchy metabolizmu a výživy		hyperglykémia, zvýšená telesná hmotnosť, znížená telesná hmotnosť, znížená chuť do jedla	diabetes mellitus ^d , hyperinzulinémia, zvýšená chuť do jedla, anorexia, zvýšená hladina triglyceridov v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi	diabetická ketoacidóza, hypoglykémia, polydipsia	intoxikácia vodou
Psychické poruchy	nespavosť ^c	agitácia, depresia, úzkosť	porucha spánku, mánia, pokles libida, nervozita, nočné mory	katatónia, stav zmätenosti, somnambulizmus, citová otupenosť, anorgazmia	porucha príjmu potravy súvisiaca so spánkom

Poruchy nervového systému		parkinsonizmus ^c , akatázia ^c , útlm/somnolencia, dystónia ^c , točenie hlavy, dyskinéza ^c , tremor, bolesti hlavy	tardívna dyskinéza, synkopa, psychomotorická hyperaktivita, posturálne závraty, porucha pozornosti, dyzartria, dysgeúzia, hypoestézia, parestézia	neuroleptický malígny syndróm, cerebrálna ischémia, nereagovanie na stimuly, strata vedomia, znížená hladina vedomia, kŕče, porucha rovnováhy, abnormálna koordinácia, titubácia hlavy	diabetická kóma
Poruchy oka			rozmazané videnie, konjunktivitída, suché oko	glaukóm, porucha hybnosti oka, prevracanie očí, fotofóbia, zvýšené slzenie, okulárna hyperémia	syndróm vlajúcej dúhovky (perope-račný)
Poruchy ucha a labyrintu			závrat, tinnitus, bolesť ucha		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia	artrioventrikulárna blokáda, porucha vedenia, predĺžený QT interval na elektrokardiograme, syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie, bradykardia, abnormálny elektrokardiogram, palpitácie	atriálna fibrilácia, sínusová arytmia	
Poruchy ciev		hypertenzia	hypotenzia, ortostatická hypotenzia	pľúcna embólia, venózna trombóza, začervenanie	ischémia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		kašeľ, upchanie nosa	dyspnoe, faryngolaryn geálna bolesť, epistaxa	syndróm spánkového apnoe, pľúcna kongescia, kongescia dýchacieho traktu, šelest, sipot	hyperventilácia, aspiračná pneumónia, dysfónia
Poruchy gastro-intestinálneho traktu		abdominálna bolesť, vracanie, nauzea, zápcha, diareja, dyspepsia, bolesť zubov	abdominálny diskomfort, gastroenteritída, dysfágia, sucho v ústach, flatulencia	pankreatitída, črevná obštrukcia, opuchnutý jazyk, inkontinencia stolice, fekalóm, cheilitída	ileus
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená hladina transamináz	zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, zvýšená hladina hepatálnych enzýmov		žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva			žihľavka, pruritus, vyrážka, alopecia, ekzém, suchá koža, erytém, akné	lieková vyrážka, hyperkeratóza, seboroická dermatitída, lupiny	Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza, angioedém, sfarbenie kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		muskuloskeletálna bolesť, bolesť chrbta, artralgia	zvýšená hladina kreatín fosfokinázy v krvi, svalové kŕče, stuhnutosť kĺbov, svalová slabosť	rabdomyolýza, opuch kĺbov	abnormálny postoj

Poruchy obličiek a močových ciest			inkontinencia moču, polakizúria, dyzúria	zadržiavanie moču	
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období					novorode- necký syndróm z vysadenia (pozri časť 4.6)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		amenorea	erektilná dysfunkcia, porucha ejakulácie, porucha menštruácie ^a , gynekomastia, galaktorea, sexuálna dysfunkcia, bolesť prsníkov	priapizmus, ťažkosti s prsníkmi, naliatie prsníkov, zväčšenie prsníkov, vaginálny výtok	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		pyrexia, asténia, únava, reakcia v mieste vpichu	edém tváre, edém ^e , zvýšená telesná teplota, neprirodzená chôdza, bolesť na hrudi, nepohodlie na hrudi, nevoľnosť, indurácia	hypotermia, triaška, smäd, syndróm z vysadenia, absces v mieste podania injekcie, celulitída v mieste podania injekcie, cysta v mieste podania injekcie, hematóm v mieste podania injekcie	znížená telesná teplota, nekróza v mieste podania injekcie, vred v mieste podania injekcie
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			pád		

^a Frekvencia nežiaducich reakcií je klasifikovaná ako „neznáma“, pretože neboli pozorované v klinických štúdiách s paliperidón palmitátom. Boli odvodené buď zo spontánnych postmarketingových hlásení a frekvencia nemôže byť stanovená, alebo boli odvodené z údajov z klinických štúdií s risperidónom (ktorákoľvek lieková forma) alebo perorálnym paliperidónom a/alebo postmarketingových hlásení.

^b Pozri nižšie časť „Hyperprolaktinémia“.

^c Pozri nižšie časť „Extrapyramídové príznaky“.

^d V placebom kontrolovaných klinických štúdiách bol u 0,32 % pacientov liečených Xeplionom hlásený diabetes mellitus v porovnaní s 0,39 % v skupine s placebom. Celková incidencia zo všetkých klinických štúdií bola 0,65 % zo všetkých pacientov liečených Xeplionom.

^e **Insomnia zahŕňa:** počiatočnú insomniu, insomniu strednej fázy ; **Kŕče zahŕňajú:** záchvaty typu grand mal; **Edém zahŕňa:** generalizovaný edém, periférny edém, jamkovitý edém. **Porucha menštruácie zahŕňa:** nepravidelnú menštruáciu, oligomenoreu.

Nežiaduce účinky zaznamenané s liekovými formami risperidónu

Paliperidón je aktívnym metabolitom risperidónu, preto sú profily nežiaducich reakcií týchto liečiv (vrátane perorálnych a injekčných liekových foriem) navzájom relevantné.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Anafylaktická reakcia

Počas postmarketingového používania boli u pacientov, ktorí predtým tolerovali perorálny risperidón alebo perorálny paliperidón, zriedkavo hlásené prípady anafylaktickej reakcie po podaní injekcie lieku Xeplion (pozri časť 4.4).

Reakcie v mieste podania injekcie

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou spojenou s miestom podania injekcie bola bolesť. Väčšina týchto reakcií bola uvedená ako mierne až stredne závažná. Hodnotenia pacientov ohľadom bolesti v mieste podania injekcie na základe vizuálnej analógovej škály mali tendenciu časom klesať, čo sa týka frekvencie aj intenzity v štúdiách s Xeplionom fázy 2 a 3. Injekcie do deltového svalu boli pociťované ako mierne bolestivejšie v porovnaní s odpovedajúcimi injekciami do sedacieho svalu.

Ostatné reakcie v mieste podania injekcie boli väčšinou mierne a zahŕňali zatvrdnutie (časté), pruritus (menej časté) a uzlíky (zriedkavé).

Extrapyramídové príznaky (EPS)

EPS predstavuje zlúčenú analýzu nasledujúcich výrazov: parkinsonizmus (zahŕňa hypersekréciu slín, muskuloskeletálnu stuhnutosť, parkinsonizmus, slintanie, rigiditu (fenomén ozubeného kolesa), bradykinézu, hypokinézu, maskovitú tvár, svalovú stuhnutosť, akinézu, rigiditu šije, svalovú rigiditu, parkinsonickú chôdzu, abnormálny glabelárny reflex a parkinsonický kľudový tremor), akatízia (vrátane akatízie, nepokoja, hyperkinézy a syndrómu nepokojných nôh), dyskinéza (dyskinéza, svalové záškľby, choreoatetóza, atetóza a myoklonus), dystónia (vrátane dystónie, hypertónie, tortikolis, mimovoľných svalových kontrakcií, skrátene svalov, blefaroospazmu, okulogyracie, paralýzy jazyka, kŕča tváre, laryngospazmu, myotónie, opistotonu, orofaryngeálneho kŕča, pleurotonu, kŕča jazyka a trizmu) a tremor. Treba poznamenať, že je zahrnuté širšie spektrum príznakov, ktoré nemusia mať nevyhnutne extrapyramídový pôvod.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

V 13-týždňovej štúdií zahŕňajúcej začiatkové dávkovanie 150 mg, vykazovala časť pacientov s abnormálnym zvýšením telesnej hmotnosti o $\geq 7\%$ spojitosť s výškou dávky, s 5 % výskytom v skupine užívajúcej placebo v porovnaní so 6 %, 8 % a 13 % výskytom v príslušných skupinách užívajúcich 25 mg, 100 mg a 150 mg Xeplionu.

Počas 33-týždňovej otvorenej prechodnej/udržiavacej periódy dlhodobej klinickej štúdie zameranej na prevenciu recidívy spĺňalo toto kritérium 12 % pacientov liečených Xeplionom (zvýšenie telesnej hmotnosti o $\geq 7\%$ od dvojito zaslepenej fázy až po ukončenie); priemerná zmena telesnej hmotnosti (SD) oproti základnej hodnote v otvorenej fáze bola + 0,7 (4,79) kg.

Hyperprolaktinémia

V klinických skúškach sa pozoroval stredný nárast sérovej hladiny prolaktínu u pacientov oboch pohlaví liečených Xeplionom. Nežiaduce reakcie, ktoré by mohli poukazovať na nárast sérových hladín prolaktínu (napr. amenorea, galaktorea, menštruačné poruchy, gynekomastia), boli zaznamenané celkovo u $< 1\%$ pacientov.

Účinky tejto triedy liekov

Pri užívaní antipsychotík sa môže vyskytnúť predĺženie QT intervalu, ventrikulárne arytmie (ventrikulárna fibrilácia, ventrikulárna tachykardia), náhla nevysvetlená smrť, zastavenie srdcovej činnosti a Torsade de pointes.

Pri užívaní antipsychotík boli s neznámou frekvenciou hlásené prípady venózneho tromboembolizmu vrátane prípadov pľúcnej embólie a prípadov hlbokaj žilovej trombózy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Vo všeobecnosti sa predávkovanie pravdepodobne prejaví prejavmi a príznakmi, ktoré sú vystupňovaním známych farmakologických účinkov paliperidónu, t.j. ospalivosť a sedácia, tachykardia a hypotenzia, predĺženie QT intervalu a extrapyramídové príznaky. Torsade de pointes a ventrikulárna fibrilácia boli hlásené v súvislosti s predávkovaním pacienta perorálnym paliperidónom. Pri akútnom predávkovaní je potrebné zvážiť možnosť predávkovania viacerými liekmi súčasne.

Liečba

Pri hodnotení potreby liečby a rekonvalescencie je potrebné zvážiť charakter liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním a dlhý polčas eliminácie paliperidónu. K dispozícii nie je žiadne špecifické antidotum pre paliperidón. Je potrebné použiť všeobecné podporné opatrenia. Zabezpečiť a udržať voľné dýchacie cesty a zaistiť dostatočnú oxygenáciu a ventiláciu.

Okamžite je potrebné začať monitorovanie kardiovaskulárnych parametrov, vrátane kontinuálneho monitorovania EKG, vzhľadom na možné poruchy srdcového rytmu. Hypotenziu a zlyhanie obehu je potrebné liečiť vhodnými postupmi, vrátane intravenózneho podania tekutín a/alebo aplikácie sympatomimetík. V prípade závažných extrapyramídových príznakov sa majú podať anticholinergické látky. Pacienta je potrebné pozorne sledovať a monitorovať až do jeho zotavenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, iné antipsychotiká, ATC kód: N05AX13

Xeplion obsahuje racemickú zmes (+)- a (-)-paliperidónu.

Mechanizmus účinku

Paliperidón je selektívny blokátor monoamínových účinkov, ktorého farmakologické vlastnosti sa líšia od tradičných neuroleptík. Paliperidón sa pevne viaže na serotonínové 5-HT₂ receptory a na dopamínové D₂ receptory. Paliperidón tiež blokuje alfa 1-adrenergické receptory a v menšom rozsahu aj histamínové H₁ receptory a alfa 2-adrenergické receptory. Farmakologická aktivita enantiomérov (+)- a (-)-paliperidónu je kvalitatívne a kvantitatívne podobná.

Paliperidón sa neviaže na cholinergické receptory. Aj napriek tomu, že paliperidón je silným antagonistom D₂-receptorov, ktorý dokázateľne zmierňuje pozitívne príznaky schizofrénie, vyvoláva menej výraznú katepsiu a znižuje motorické funkcie v menšom rozsahu ako tradičné neuroleptiká. Dominujúci centrálny serotonínový antagonizmus môže znižovať tendenciu paliperidónu vyvolávať extrapyramídové vedľajšie účinky.

Klinická účinnosť

Akútna liečba schizofrénie

Účinnosť Xeplionu pri akútnej liečbe schizofrénie bola stanovená pomocou štyroch krátkodobých (jedna 9-týždňová a tri 13-týždňové) dvojito zaslepených, randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdií s fixným dávkovaním na dospelých hospitalizovaných pacientoch s akútnym relapsom, ktorí spĺňali kritériá DSM-IV pre schizofréniu. Fixné dávky Xeplionu v týchto štúdiách sa podávali 1., 8. a 36. deň pri 9-týždňovej štúdiu a dodatočne ešte 64. deň pri 13-týždňových štúdiách. Počas akútnej liečby schizofrénie Xeplionom neboli potrebné žiadne ďalšie prídavné perorálne antipsychotiká. Primárny cieľ účinnosti bol definovaný ako pokles celkového skóre na PANSS škále (z angl. Positive and Negative Syndrome Scale), ako je to zobrazené v nasledujúcej tabuľke. PANSS je validovaná viacpoložková škála skladajúca sa z piatich faktorov na hodnotenie pozitívnych príznakov, negatívnych príznakov, dezorganizovaného myslenia, nekontrolovanej hostility/podráždenosti a úzkosti/depresie. Fungovanie sa hodnotilo pomocou stupnice Osobnej a sociálnej výkonnosti (PSP, z angl. Personal and Social Performance scale). PSP je validovaná, lekárom hodnotená škála, ktorá meria osobné a sociálne fungovanie v štyroch hlavných oblastiach: sociálne prospešné aktivity (práca a štúdium), osobné a sociálne vzťahy, starostlivosť o seba a rušivé a agresívne správanie.

V 13-týždňovej štúdiu (n = 636) porovnávajúcej tri fixné dávky Xeplionu (začiatková injekcia 150 mg do deltového svalu, následne 3 dávky do sedacieho alebo deltového svalu buď 25 mg/4 týždne,

100 mg/4 týždne alebo 150 mg/4 týždne) s placebom sa pri všetkých troch dávkach preukázalo významné zlepšenie celkového skóre PANSS v porovnaní s placebom. V tejto štúdií vykazovali v skóre PSP obe terapeutické skupiny s dávkou 100 mg/4 týždne a 150 mg/4 týždne, okrem dávky 25 mg/4 týždne, štatistickú prevahu oproti placebo. Tieto výsledky podporujú pretrvávajúcu účinnosť počas celého trvania liečby a zlepšenie v PANSS bolo pozorované už 4. dni, s významným oddelením Xeplionu od placebo v skupinách s Xeplionom podávaným v dávkach 25 mg a 150 mg do 8. dňa.

Výsledky ďalších štúdií priniesli štatisticky významné výsledky v prospech Xeplionu, okrem dávky 50 mg v jednej zo štúdií (pozri nasledujúcu tabuľku).

Celkové skóre PANSS – Zmena od východiskovej po koncovú hodnotu – LOCF pre štúdie R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 a R092670-PSY-3007: Súbor analýzy primárnej účinnosti					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Priemerná východisková hodnota (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Priemerná zmena (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P-hodnota (vs. placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Priemerná východisková hodnota (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Priemerná zmena (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P-hodnota (vs. placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Priemerná východisková hodnota (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	--
Priemerná zmena (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	
P-hodnota (vs. placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Priemerná východisková hodnota (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Priemerná zmena (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
P-hodnota (vs. placebo)	--		0,001	< 0,0001	

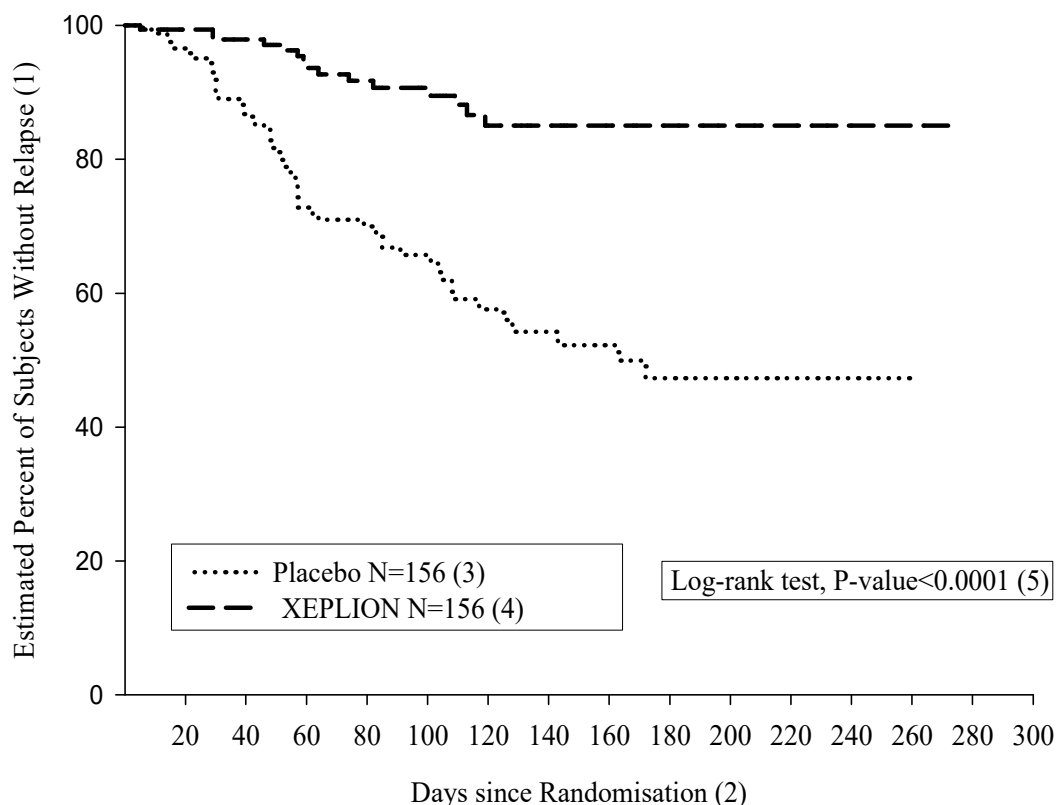
* Pri štúdií R092670-PSY-3007 bola začiatková dávka 150 mg podaná všetkým pacientom v terapeutických skupinách so Xeplionom 1. deň a následne im bola podávaná pridelená dávka.

Poznámka: Negatívna zmena v skóre označuje zlepšenie.

Udržiavanie kontroly príznakov a oddialenie recidívy schizofrénie

Účinnosť Xeplionu pri udržaní symptomatickej kontroly a oddialení relapsu schizofrénie bola stanovená v dlhodobej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdií s flexibilným dávkovaním, ktorej sa zúčastnilo 849 mladších dospelých pacientov spĺňajúcich kritériá DSM-IV pre schizofréniu. Táto štúdia zahŕňala 33-týždňovú otvorenú fázu akútnej liečby a stabilizácie, randomizovanú, dvojito zaslepenú, placebom kontrolovanú fázu na sledovanie relapsu a 52-týždňovú otvorenú pokračovaciu periódu. V tejto štúdií boli dávky Xeplionu 25 mg, 50 mg, 75 mg a 100 mg podávané v mesačných intervaloch; dávka 75 mg bola povolená len počas 52-týždňovej otvorenej pokračovacej periódy. Pacienti spočiatku dostávali flexibilné dávky Xeplionu (25 mg-100 mg) počas 9-týždňového prechodného obdobia, potom nasledovalo 24-týždňové udržiavacie obdobie, kedy museli pacienti dosahovať požadované skóre PANSS \leq 75. Úpravy dávkovania boli povolené len počas prvých 12 týždňov udržiavacieho obdobia. Celkovo 410 stabilizovaných pacientov bolo randomizovaných do skupiny so Xeplionom (medián trvania 171 dní [rozsah 1 až 407 dní]) alebo do skupiny s placebom (medián trvania 105 dní [rozsah 8 až 441 dní]), až kým sa u nich nevyskytol relaps príznakov schizofrénie v dvojito zaslepanej fáze rôzneho trvania. Klinická štúdia bola zastavená v skorom

období z dôvodov spojených s účinnosťou, keďže sa u pacientov liečených Xeplionom pozorovala oveľa dlhšia doba do relapsu ($p < 0,0001$, obr. 1) v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (pomer rizík = 4,32; 95 % CI: 2,4-7,7).



Obrázok 1: Kaplan-Meierova krivka doby do relapsu – predbežná analýza (súbor predbežných analýz „Intent-to-Treat“ (so zámerom liečby))

- (1) Predpokladané percento subjektov bez relapsu
- (2) Počet dní od randomizácie
- (3) Placebo N = 156
- (4) XEPLION N = 156
- (5) Log-rank test, p-hodnota < 0,0001

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Xeplion vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu schizofrénie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Paliperidón palmitát je proliečivo paliperidónu vo forme esteru kyseliny palmitovej. Z dôvodu extrémne nízkej rozpustnosti vo vode sa paliperidón palmitát po intramuskulárnom podaní pomaly rozpúšťa a následne hydrolyzuje na paliperidón a absorbuje do systémového obehu. Po jednej intramuskulárnej dávke sa plazmatické koncentrácie paliperidónu postupne zvýšia až dosiahnu maximálne plazmatické koncentrácie pri mediáne T_{max} 13 dní. Liečivo sa začína uvoľňovať hneď 1. deň a trvá to minimálne 4 mesiace.

Po intramuskulárnom podaní jednej dávky (25 mg-150 mg) do deltového svalu sa pozorovala v priemere o 28 % vyššia hodnota C_{max} ako pri podaní do sedacieho svalu. Dve začiatkové intramuskulárne injekcie do deltového svalu, jedna v dávke 150 mg 1. deň a druhá v dávke 100 mg 8. deň, napomáhajú rýchlemu dosiahnutiu terapeutických koncentrácií. Profil uvoľňovania a režim dávkovania Xeplionu vedú k udržaniu terapeutických koncentrácií. Celková expozícia paliperidónu po podaní Xeplionu bola úmerná dávkam v celom dávkovacom rozsahu 25 mg-150 mg a menej ako úmerná dávkam pre hodnotu C_{max} pri dávkach vyšších ako 50 mg. Priemerný pomer maximálnych a minimálnych koncentrácií (peak:trough ratio) v rovnovážnom stave pri dávke 100 mg Xeplionu bol po podaní do sedacieho svalu 1,8 a po podaní do deltového stavu 2,2. Priemerný zdanlivý biologický polčas paliperidónu po podaní Xeplionu v rozsahu dávok od 25 mg-150 mg bol v rozpätí 25-49 dní.

Absolútna biologická dostupnosť paliperidón palmitátu po podaní Xeplionu je 100 %.

Po podaní paliperidón palmitátu sa (+) a (-) enantioméry paliperidónu vzájomne vymenia a dosiahnu pomer AUC (+) k (-) približne 1,6-1,8.

Väzba racemického paliperidónu na plazmatické bielkoviny je 74 %.

Biotransformácia a eliminácia

Jeden týždeň po podaní jednorazovej perorálnej dávky 1 mg ^{14}C -paliperidónu (forma s okamžitým uvoľňovaním účinnej látky) sa 59 % z dávky vylúčilo v nezmenenej forme do moču, čo odráža menej významný metabolizmus paliperidónu pečeňou. Približne 80 % z podanej rádioaktivity sa zachytilo v moči a 11 % v stolici. *In vivo* boli identifikované štyri metabolické dráhy, pričom žiadna z nich nepredstavovala viac ako 6,5 % z podanej dávky: dealkylácia, hydroxylácia, dehydrogenácia a benzisoxazolové štiepenie. Aj napriek tomu, že sa v štúdiách *in vitro* predpokladal význam izoenzýmov CYP2D6 a CYP3A4 pri metabolizme paliperidónu, v štúdiách *in vivo* sa nepotvrdilo, že by tieto izoenzýmy mali významnú úlohu. V analýzach populačnej farmakokinetiky sa nezistili výraznejšie rozdiely eliminácie paliperidónu po podaní perorálneho paliperidónu osobám s rýchlym metabolizmom, resp. s pomalým metabolizmom substrátov izoenzýmu CYP2D6. V štúdiách *in vitro* zameraných na mikrozómy ľudskej pečene sa ukázalo, že paliperidón významnejšie neinhibuje metabolizmus liekov, ktoré sú metabolizované izoenzýmami cytochrómu P450, vrátane CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a CYP3A5.

V štúdiách *in vitro* sa ukázalo, že paliperidón je pri vysokých koncentráciách P-gp substrátom a slabým inhibítorom P-gp. Nie sú dostupné žiadne *in vivo* údaje a klinický význam nie je známy.

Injekcia paliperidón palmitátu s dlhotrvajúcim účinkom verus perorálny paliperidón s predĺženým uvoľňovaním

Xeplion je určený na podávanie paliperidónu v mesačných intervaloch, zatiaľ čo perorálny paliperidón s predĺženým uvoľňovaním sa podáva každý deň. Začiatkový režim pre Xeplion (150 mg/100 mg do deltového svalu 1. deň/8. deň) bol navrhnutý za účelom rýchleho dosiahnutia rovnovážneho stavu koncentrácií paliperidónu pri začatí terapie bez použitia perorálnej suplementácie.

Vo všeobecnosti boli celkové začiatkové plazmatické hladiny pri Xeplione v rámci expozičného rozsahu, ktorý bol pozorovaný pri dávkach 6-12 mg perorálneho paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním. Používanie tohto režimu pri začatí užívania Xeplionu umožnilo pacientom zostať v expozičnom okne 6-12 mg perorálneho paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním, dokonca aj počas dní pred dávkou s minimami plazmatických hladín (8. a 36. deň). Z dôvodu rozdielnych stredných farmakokinetických profilov medzi týmito dvoma liekmi by sa malo postupovať opatrni pri priamom porovnávaní ich farmakokinetických vlastností.

Porucha funkcie pečene

Paliperidón nie je rozsiahlejšie metabolizovaný v pečeni. Aj napriek tomu, že sa účinky Xeplionu neskúmali u ľudí s poruchou funkcie pečene, nevyžaduje sa žiadna úprava dávkovania u pacientov

s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene. V štúdií s perorálnym paliperidónom zahŕňajúcej pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) boli plazmatické koncentrácie voľného paliperidónu podobné ako u zdravých jedincov. K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

Vylučovanie jednej dávky 3 mg tablety perorálneho paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním sa sledovalo u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek. Eliminácia paliperidónu sa znižuje so znižujúcim sa predpokladaným klírensom kreatinínu. Celkový klírens paliperidónu u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek ($CrCl = 50$ až < 80 ml/min.) bol priemerne nižší o 32 %, u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($CrCl = 30$ až < 50 ml/min.) bol nižší o 64 % a u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CrCl = 10$ až < 30 ml/min.) bol nižší o 71 %, čo zodpovedá priemernému 1,5-; 2,6- a 4,8-násobnému nárastu expozície (AUC_{inf}) v danom poradí v porovnaní so zdravými jedincami. Na základe obmedzeného počtu pozorovaní so Xeplionom, u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek a farmakokinetických simulácií sa odporúča nižšia dávka (pozri časť 4.2).

Staršie osoby

Analýza populačnej farmakokinetiky neodhalila žiaden dôkaz rozdielov vo farmakokinetike spojených s vekom.

Index telesnej hmotnosti (BMI)/telesná hmotnosť

Farmakokinetické štúdie s paliperidón palmitátom preukázali o niečo nižšie (10-20 %) plazmatické koncentrácie paliperidónu u pacientov s nadváhou alebo obezitou v porovnaní s pacientmi s normálnou hmotnosťou (pozri časť 4.2).

Rasa

Analýza populačnej farmakokinetiky údajov zo štúdií s perorálnym paliperidónom neodhalila žiaden dôkaz rozdielov spojených s rasou vo farmakokinetike paliperidónu po podaní Xeplionu.

Pohlavie

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely medzi mužmi a ženami.

Fajčenie

V štúdiách *in vitro* zameraných na enzýmy ľudskej pečene sa zistilo, že paliperidón nie je substrátom izoenzýmu CYP1A2. Z tohto dôvodu by fajčenie nemalo ovplyvňovať farmakokinetiku paliperidónu. Vplyv fajčenia na farmakokinetiku paliperidónu sa pri Xeplione neskúmal. V analýze populačnej farmakokinetiky na základe údajov zo štúdií s perorálnymi tabletami paliperidónu s predĺženým uvoľňovaním sa preukázala mierne znížená expozícia paliperidónu u fajčiarov v porovnaní s nefajčiarmi. Je nepravdepodobné, že tento rozdiel je klinicky relevantný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách skúmajúcich toxicitu po opakovanom intramuskulárnom podaní paliperidón palmitátu (1-mesačná lieková forma) a perorálnom podaní paliperidónu potkanom a psom sa pozorovali najmä farmakologické účinky, ako je sedácia a prolaktínové účinky na prsné žľazy a pohlavné orgány. U zvierat liečených paliperidón palmitátom bolo možné pozorovať zápalovú reakciu v mieste intramuskulárneho podania. Príležitostne sa vytvoril absces.

V štúdiách s perorálnym risperidónom, ktorý sa z väčšej časti u potkanov a ľudí mení na paliperidón, skúmajúcich reprodukčnú toxicitu u potkanov, sa pozorovali nežiaduce účinky na pôrodnú hmotnosť a

prežívanie mláďat. Nepozorovala sa žiadna embryonálna toxicita ani malformácie po intramuskulárnom podaní paliperidón palmitátu gravidným samiciam potkanov do maximálnej dávky (160 mg/kg/deň), čo zodpovedá 4,1-násobku expozičnej hladiny u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke 150 mg. Po podaní iných antagonistov dopamínu gravidným samiciam zvierat sa zistili nežiaduce účinky na učenie a motorický vývin mláďat.

Paliperidón palmitát ani paliperidón neboli genotoxické. V štúdiách skúmajúcich karcinogénne účinky po perorálnom podaní risperidónu potkanom a myšiam sa pozoroval zvýšený výskyt adenómov hypofýzy (u myši), adenómov endokrinného pankreasu (u potkanov) a adenómov prsnej žľazy (u oboch druhov laboratórnych zvierat). Možnosť karcinogénnych účinkov intramuskulárne podaného paliperidón palmitátu sa vyhodnocovala u potkanov. U samíc potkanov sa vyskytol štatisticky významný nárast adenokarcinómov prsnej žľazy pri dávkach 10, 30 a 60 mg/kg/mesiac. U samcov potkanov sa vyskytol štatisticky významný nárast adenómov a karcinómov prsnej žľazy pri dávkach 30 a 60 mg/kg/mesiac, čo je 1,2- a 2,2-násobok expozičnej hladiny pri maximálnej dávke 150 mg odporúčanej u ľudí. Tieto nádory môžu súvisieť s dlhotrvajúcim antagonizmom dopamínových D2-receptorov a hyperprolaktinémiou. Význam týchto poznatkov o nádoroch u hlodavcov z hľadiska rizika pre ľudí nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Polysorbát 20
Polyetylén glykol 4000
Monohydrát kyseliny citrónovej
Bezvodý hydrogénfosforečnan disodný
Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

100 mg

1 ml suspenzie v naplnenej injekčnej striekačke (cyklický olefinový kopolymér) s piestovou zátkou, zarážkou a ochranným uzáverom (bromobutylová guma) s 1½-palcovou bezpečnostnou ihlou veľkosti 22 G (0,72 mm x 38,1 mm) a 1-palcovou bezpečnostnou ihlou veľkosti 23 G (0,64 mm x 25,4 mm).

150 mg

1,5 ml suspenzie v naplnenej injekčnej striekačke (cyklický olefinový kopolymér) s piestovou zátkou, zarážkou a ochranným uzáverom (bromobutylová guma) s 1½-palcovou bezpečnostnou ihlou veľkosti 22 G (0,72 mm x 38,1 mm) a 1-palcovou bezpečnostnou ihlou veľkosti 23 G (0,64 mm x 25,4 mm).

Veľkosti balenia:

Balenie obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku a 2 ihly.

Balenie na začatie liečby obsahuje:

Jedno balenie obsahuje 1 balenie Xeplionu 150 mg a 1 jedno balenie Xeplionu 100 mg.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/672/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. marec 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. december 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSURtohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Xeplion 25 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
Paliperidón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidón palmitát zodpovedajúci 25 mg paliperidónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: polysorbát 20, polyetylénglykol 4000, monohydrát kyseliny citrónovej, bezvodý hydrogénfosforečnan disodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, hydroxid sodný, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním.
1 naplnená injekčná striekačka s objemom 0,25 ml
2 ihly

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intramuskulárne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/672/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xep lion 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Xeplion 25 mg injekcia
Paliperidón
i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

25 mg

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Xeplion 50 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
Paliperidón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidón palmitát zodpovedajúci 50 mg paliperidónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: polysorbát 20, polyetylénglykol 4000, monohydrát kyseliny citrónovej, bezvodý hydrogénfosforečnan disodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, hydroxid sodný, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním.
1 naplnená injekčná striekačka s objemom 0,5 ml
2 ihly

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intramuskulárne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/672/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xep lion 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Xeplion 50 mg injekcia
Paliperidón
i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

50 mg

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Xeplion 75 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
Paliperidón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidón palmitát zodpovedajúci 75 mg paliperidónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: polysorbát 20, polyetylénglykol 4000, monohydrát kyseliny citrónovej, bezvodý hydrogénfosforečnan disodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, hydroxid sodný, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním.

1 naplnená injekčná striekačka s objemom 0,75 ml

2 ihly

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intramuskulárne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/672/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xep lion 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Xeplion 75 mg injekcia
Paliperidón
i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

75 mg

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Xeplion 100 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
Paliperidón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidón palmitát zodpovedajúci 100 mg paliperidónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: polysorbát 20, polyetylénglykol 4000, monohydrát kyseliny citrónovej, bezvodý hydrogénfosforečnan disodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, hydroxid sodný, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním.

1 naplnená injekčná striekačka s objemom 1 ml

2 ihly

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intramuskulárne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/672/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xeplion 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Xeplion 100 mg injekcia
Paliperidón
i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

100 mg

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Xeplion 150 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
Paliperidón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidón palmitát zodpovedajúci 150 mg paliperidónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: polysorbát 20, polyetylénglykol 4000, monohydrát kyseliny citrónovej, bezvodý hydrogénfosforečnan disodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, hydroxid sodný, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním.
1 naplnená injekčná striekačka s objemom 1,5 ml
2 ihly

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intramuskulárne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/672/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xeplion 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Xeplion 150 mg injekcia
Paliperidón
i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

150 mg

6. INÉ

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE NA ZAČATIE LIEČBY
VONKAJŠIE OZNAČENIE (S MODRÝM RÁMČEKOM)**

1. NÁZOV LIEKU

Xeplion 150 mg
Xeplion 100 mg
injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
Paliperidón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Xeplion 150 mg: Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidón palmitát zodpovedajúci 150 mg paliperidónu.
Xeplion 100 mg: Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidón palmitát zodpovedajúci 100 mg paliperidónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: polysorbát 20, polyetylén glykol 4000, monohydrát kyseliny citrónovej, bezvodý hydrogénfosforečnan disodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, hydroxid sodný, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Balenie na začatie liečby

Jedno balenie obsahuje 2 naplnené injekčné striekačky:

1 naplnená striekačka so 150 mg paliperidónu v 1,5 ml a 2 ihly

1 naplnená striekačka so 100 mg paliperidónu v 1 ml a 2 ihly

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intramuskulárne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajújte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/672/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

xep lion 150 mg
xep lion 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA (150 mg NAPLNENÁ STRIEKAČKA, SÚČASŤ BALENIA NA ZAČATIE LIEČBY – BEZ MODRÉHO RÁMČEKA)

1. NÁZOV LIEKU

Xeplion 150 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
Paliperidón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidón palmitát zodpovedajúci 150 mg paliperidónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: polysorbát 20, polyetylén glykol 4000, monohydrát kyseliny citrónovej, bezvodý hydrogénfosforečnan disodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, hydroxid sodný, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

1. deň

1 naplnená injekčná striekačka s objemom 1,5 ml

2 ihly

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intramuskulárne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/672/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xeplion 150 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATULEA (100 mg NAPLNENÁ STRIEKAČKA, SÚČASŤ BALENIA NA ZAČATIE LIEČBY – BEZ MODRÉHO RÁMČEKA)

1. NÁZOV LIEKU

Xeplion 100 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
Paliperidón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje paliperidón palmitát zodpovedajúci 100 mg paliperidónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: polysorbát 20, polyetylén glykol 4000, monohydrát kyseliny citrónovej, bezvodý hydrogénfosforečnan disodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, hydroxid sodný, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
8. deň
1 naplnená injekčná striekačka s objemom 1 ml
2 ihly

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intramuskulárne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/672/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xeplion 100 mg

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Xeplion 25 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
Xeplion 50 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
Xeplion 75 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
Xeplion 100 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
Xeplion 150 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Paliperidón

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Xeplion a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Xeplion
3. Ako používať Xeplion
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xeplion
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Xeplion a na čo sa používa

Xeplion obsahuje liečivo paliperidón, ktoré patrí do skupiny antipsychotík a používa sa ako udržiavacia liečba pri príznakoch schizofrénie u dospelých pacientov stabilizovaných na paliperidóne alebo risperidóne.

Ak ste zareagovali v minulosti na liečbu paliperidónom alebo risperidónom a máte mierne až stredne závažné príznaky, váš lekár môže začať liečbu Xeplionom bez predchádzajúcej stabilizácie paliperidónom alebo risperidónom.

Schizofrénia je ochorenie s „pozitívnymi“ a „negatívnymi“ príznakmi. Pozitívne znamená nadmerný výskyt príznakov, ktoré za normálnych okolností nie sú prítomné. Osoba so schizofréniou môže napríklad počuť hlasy alebo vidieť veci, ktoré tam nie sú (nazývané halucinácie), veriť veciam, ktoré nie sú pravdivé (nazývané bludy) alebo pociťovať neobvyklú podozrievavosť voči ostatným. Negatívne znamená nedostatok prejavov alebo pocitov, ktoré sú za normálnych okolností prítomné. Osoba so schizofréniou sa môže napríklad zdať uzavretá do seba a bez emócií alebo môže byť pre ňu problematické rozprávať jasne a logicky. Ľudia s týmto ochorením tiež môžu pociťovať depresiu, úzkosť, vinu alebo napätie.

Xeplion môže pomôcť zmierniť príznaky vášho ochorenia a zabrániť, aby sa tieto príznaky vrátili.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Xeplion

Nepoužívajte Xeplion

- ak ste alergický na paliperidón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste alergický na iné antipsychotiká vrátane risperidónu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Xeplion, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. Tento liek nebol sledovaný u starších pacientov s demenciou. Napriek tomu sa u starších pacientov s demenciou, ktorí boli liečení inými podobnými typmi liekov, môže vyskytnúť zvýšené riziko cievnej mozgovej príhody alebo smrti (pozri časť 4, Možné vedľajšie účinky).

Všetky lieky majú vedľajšie účinky a niektoré z vedľajších účinkov tohto lieku môžu zhoršiť príznaky iných zdravotných stavov. Z tohto dôvodu je nevyhnutné oznámiť lekárovi ktorýkoľvek z nasledujúcich stavov, ktoré by sa potenciálne mohli počas liečby týmto liekom zhoršiť:

- ak máte Parkinsonovu chorobu
- ak vám diagnostikovali stav, ktorého príznaky zahŕňajú vysokú teplotu a stuhnutosť svalov (tiež známy ako neuroleptický malígný syndróm)
- ak sa u vás niekedy vyskytli nezvyčajné pohyby jazyka alebo tváre (tardívna dyskíneza)
- ak viete, že ste v minulosti mali nízke hladiny bielych krviniek (čo mohlo alebo nemuselo byť spôsobené inými liekmi)
- ak ste diabetik alebo máte nábeh na diabetes
- ak ste mali rakovinu prsníka alebo nádor na hypofýze (podmozgovej žľaze) v mozgu
- ak máte srdcové ochorenie, alebo ak užívate lieky na srdcové ochorenie, ktoré môžu znižovať krvný tlak
- ak máte nízky krvný tlak, keď sa náhle postavíte alebo si sadnete
- ak máte epilepsiu
- ak máte problémy s obličkami
- ak máte problémy s pečeňou
- ak máte dlhotrvajúcu a/alebo bolestivú erekciu
- ak máte problémy s kontrolou telesnej teploty alebo prehrievaním organizmu
- ak máte neprirodzené vysokú hladinu hormónu prolaktínu vo svojej krvi, alebo ak máte možný nádor závislý na prolaktíne
- ak sa u vás alebo u člena vašej rodiny v minulosti vyskytli krvné zrazeniny, pretože antipsychotiká sa spájajú s tvorbou krvných zrazenín.

Ak na sebe pozorujete ktorýkoľvek z týchto stavov, prosím, kontaktujte svojho lekára, ktorý vám môže upraviť dávku, alebo vás bude určitý čas sledovať.

Váš lekár môže sledovať počet vašich bielych krviniek, pretože sa v krvi pacientov užívajúcich tento liek veľmi zriedkavo pozoroval nebezpečne nízky počet niektorého typu bielych krviniek potrebných na boj s infekciami.

Aj keď ste predtým tolerovali paliperidón alebo risperidón užívaný cez ústa, po podaní injekcií Xeplionu sa zriedkavo môžu vyskytnúť alergické reakcie. Ak zaznamenáte vyrážku, opuch hrdla, svrbenie alebo problémy s dýchaním, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc, pretože to môžu byť prejavy vážnejergickej reakcie.

Tento liek môže u vás spôsobiť zvyšovanie telesnej hmotnosti. Výrazné zvýšenie hmotnosti môže nežiaducim spôsobom ovplyvniť vaše zdravie. Váš lekár má pravidelne sledovať vašu telesnú hmotnosť.

U pacientov užívajúcich tento liek sa zaznamenala cukrovka alebo zhoršenie existujúcej cukrovky; z toho dôvodu má váš lekár kontrolovať prejavy vysokej hladiny cukru v krvi. U pacientov s cukrovkou sa má pravidelne sledovať hladina cukru v krvi.

Keďže tento liek môže obmedziť pocit nutkania na vracanie, môže sa stať, že prekryje normálnu odpoveď tela na požitie toxických látok alebo iných zdravotných stavov.

Počas operácie oka z dôvodu zahmlenia šošovky (katarakta), zrenica (čierny krúžok v strede vášho oka) sa nemusí zväčšiť podľa potreby. Počas operácie môže tiež zmäknúť dúhovka (zafarbená časť

oka), čo môže viesť k poškodeniu oka. Ak plánujete operáciu oka, uistite sa, že svojmu očnému lekárovi poviete, že užívate tento liek.

Deti a dospelí

Tento liek nie je určený osobám mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Xeplion

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Užívanie tohto lieku s karbamazepínom (liek na liečbu epilepsie a stabilizátor nálady) môže vyžadovať zmenu vašej dávky tohto lieku.

Keďže tento liek pôsobí najmä na mozog, môže dôjsť k vzájomnému ovplyvneniu účinkov inými liekmi pôsobiacimi na mozog ako napríklad iné psychiatrické lieky, opiáty, antihistaminiká a lieky na spanie a môžu spôsobiť zosilnenie vedľajších účinkov, ako napr. spavosť alebo iné účinky na funkciu mozgu.

Keďže tento liek môže znižovať krvný tlak, pri jeho používaní spolu s inými liekmi znižujúcimi krvný tlak je potrebná opatrnosť.

Tento liek môže znižovať účinnosť liekov na Parkinsonovu chorobu a syndróm nepokojných nôh (napr. levodopa).

Tento liek môže spôsobovať abnormality na EKG zázname (elektrokardiograme) prejavujúce sa predĺžením času, za ktorý prejde elektrický impulz cez určitú časť srdca (známe ako „predĺženie QT intervalu“). Medzi lieky s týmto účinkom patria niektoré lieky na liečbu srdcového rytmu alebo liečbu infekcie a iné antipsychotiká.

Ak máte sklon k záchvatom, tento liek môže zvýšiť riziko, že ich dostanete. Medzi lieky s týmto účinkom patria niektoré lieky na liečbu depresii alebo na liečbu infekcie a iné antipsychotiká.

Xeplion sa má používať opatrne s liekmi, ktoré zvyšujú aktivitu centrálného nervového systému (psychostimulancia ako napr. metylfenidát).

Xeplion a alkohol

Treba sa vyhnúť užívaniu alkoholu.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Tento liek sa nesmie používať počas tehotenstva, pokiaľ ste to nekonzultovali so svojím lekárom. Nasledujúce príznaky sa môžu objaviť u novorodencov, ktorých matky v poslednom trimestri (posledné tri mesiace tehotenstva) užívali paliperidón: trasenie, svalová stuhnutosť a/alebo slabosť, ospalosť, nepokoj, problémy s dýchaním a ťažkosti pri kŕmení. Ak sa u vášho dieťaťa rozvinie akýkoľvek z týchto príznakov, možno budete musieť navštíviť svojho lekára.

Tento liek môže prejsť z matky na dieťa cez materské mlieko a môže dieťaťu uškodiť. Z tohto dôvodu počas používania tohto lieku nesmiete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Počas liečby týmto liekom sa môžu objaviť závraty, extrémna únava a problémy so zrakom (pozri časť 4). Treba to vziať do úvahy v prípade, ak sa vyžaduje úplná ostražitosť, napr. pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov.

Xeplion obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Xeplion

Tento liek podáva lekár alebo iný zdravotnícky pracovník. Váš lekár vám oznámi, kedy potrebujete vašu ďalšiu injekciu. Je dôležité, aby ste nevynechali žiadnu naplánovanú dávku. Ak nemôžete dodržať termín u svojho lekára, ihneď mu zavolajte a dohodnite si iný termín čím skôr.

Prvú injekciu (150 mg) a druhú injekciu (100 mg) tohto lieku dostanete do hornej časti ramena s odstupom približne jeden týždeň. Potom budete dostávať injekciu (v rozsahu 25 mg až 150 mg) buď do hornej časti ramena alebo do sedacieho svalu jedenkrát za mesiac.

Ak váš lekár prechádza z injekcie risperidónu s dlhodobým účinkom na tento liek, dostanete prvú injekciu tohto lieku (v rozsahu 25 mg až 150 mg) buď do hornej časti ramena alebo do sedacieho svalu v deň ďalšej plánovanej injekcie. Potom budete dostávať injekciu (v rozsahu 25 mg až 150 mg) buď do hornej časti ramena alebo do sedacieho svalu jedenkrát za mesiac.

V závislosti od vašich príznakov môže lekár zvýšiť alebo znížiť množstvo lieku, ktoré dostávate, o jednu dávkovaciu hladinu v čase vašej plánovanej mesačnej injekcie.

Pacienti s problémami obličiek

Váš lekár prispôbi vašu dávku tohto lieku na základe fungovania vašich obličiek. Ak máte mierne závažné problémy s obličkami, lekár vám môže podať nižšiu dávku. Ak máte stredne závažné alebo závažné problémy s obličkami, tento liek nesmiete používať.

Starší ľudia

Váš lekár môže znížiť vašu dávku tohto lieku, ak je fungovanie vašich obličiek znížené.

Ak použijete viac Xeplionu, ako máte

Tento liek vám bude podávaný pod lekársnym dohľadom. Z tohto dôvodu je nepravdepodobné, že užijete príliš vysokú dávku.

U pacientov, ktorí užili príliš veľa paliperidónu, sa môžu vyskytnúť nasledujúce príznaky: ospalosť a sedácia, rýchla srdcová frekvencia, nízky krvný tlak, abnormálny elektrokardiogram (záznam elektrickej aktivity srdca), pomalé alebo neobvyklé pohyby tváre, tela, rúk alebo nôh.

Ak prestanete používať Xeplion

Ak prestanete dostávať injekcie, stratia sa účinky lieku. Tento liek neprestaňte používať bez predchádzajúceho súhlasu svojho lekára, pretože sa môžu vaše príznaky vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ihneď informujte svojho lekára, ak:

- zaznamenáte krvné zrazeniny v žilách, najmä v dolných končatinách (príznaky zahŕňajú opuch, bolesť a sčervenanie nohy), ktoré sa môžu presunúť žilami do pľúc a spôsobiť bolesť hrude a ťažkosti s dýchaním. Ak spozorujete akýkoľvek z týchto príznakov, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

- máte demenciu a spozorujete náhlu zmenu svojho mentálneho stavu alebo náhlu slabosť alebo znečítlivenie tváre, rúk alebo nôh, najmä na jednej strane, alebo zle zrozumiteľnú reč, hoci aj na krátky čas. Môžu to byť prejavy mozgovej príhody.
- zaznamenáte horúčku, stuhnutosť svalov, potenie alebo zníženú hladinu vedomia (porucha nazývaná „neuroleptický malígny syndróm“). Môže byť potrebná okamžitá lekárska pomoc.
- ste muž a vyskytne sa u vás predĺžená alebo bolestivá erekcia. Nazýva sa to priapizmus. Môže byť potrebná okamžitá lekárska pomoc.
- zaznamenáte samovoľné rytmické pohyby jazyka, úst a tváre. Môže byť potrebné ukončenie liečby paliperidónom.
- zaznamenáte vážne alergické reakcie charakterizované horúčkou, opuchom úst, tváre, pier alebo jazyka, dýchavičnosťou, svrbením kože, kožnou vyrážkou a niekedy poklesom krvného tlaku (rovnajúce sa „anafylaktickej reakcii“). Napriek tomu, že ste predtým tolerovali risperidón podávaný cez ústa alebo paliperidón podávaný cez ústa, zriedkavo sa môžu po podaní injekcie paliperidónu vyskytnúť alergické reakcie.
- plánujete operáciu oka, určite povedzte svojmu očnému lekárovi, že užívate tento liek. Počas operácie oka z dôvodu zakalenia šošovky (katarakta), sa dúhovka (farebná časť oka) môže stať mäkkou (známe ako „syndróm vlajúcej dúhovky“), čo môže viesť k poškodeniu oka.
- viete, že máte nebezpečne nízky počet istého typu bielych krviniek v krvi, potrebných na boj s infekciami.

Môžu sa objaviť nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- ťažkosti so zaspávaním alebo so spánkom.

Časté vedľajšie účinky: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- príznaky nádchy, infekcie močových ciest, pocit ako pri chrípke
- Xeplion môže zvýšiť hladinu hormónu nazývaného „prolaktín“, čo sa zistí v krvných testoch (môže ale nemusí spôsobiť príznaky). Keď sa vyskytnú príznaky vysokej hladiny prolaktínu, môžu (u mužov) zahŕňať opuch prsníkov, problém dosiahnuť alebo udržať erekciu alebo iné sexuálne poruchy; (u žien) nepríjemný pocit v prsníkoch, výtok mlieka z prsníkov, vynechanie menštruácie alebo iné problémy s menštruačným cyklom.
- vysoká hladina cukru v krvi, zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti, znížená chuť do jedla
- podráždenosť, depresia, úzkosť
- parkinsonizmus: Tento stav môže zahŕňať pomalý alebo zhoršený pohyb, pocit stuhnutia alebo napnutia svalov (čo spôsobuje, že sú vaše pohyby trhavé) a niekedy dokonca pocit, že ste „zamrzli“ a potom sa následne opäť mohli pohnúť. Ďalšie prejavy parkinsonizmu zahŕňajú pomalú šúchavú chôdzu, trasenie v pokoji, zvýšené slinenie a/alebo slintanie a stratu výrazu tváre.
- nepokoj, pocit ospalosti alebo strata ostražitosti
- dystónia: Tento stav zahŕňa pomalé alebo nepretržité samovoľné svalové sťahy. Môže postihnúť ktorúkoľvek časť tela (a môže spôsobiť neprirodzený postoj), dystónia sa často týka svalov tváre, vrátane neprirodzených pohybov očí, úst, jazyka alebo čeluste.
- točenie hlavy
- dyskinéza: Tento stav predstavuje samovoľné pohyby svalov a môže zahŕňať opakujúce sa, kŕčovité alebo krútivé pohyby, alebo šklbanie.
- tremor (trasenie)
- bolesti hlavy
- rýchly tlkot srdca
- vysoký krvný tlak
- kašeľ, upchatý nos
- bolesť brucha, vracanie, žalúdočná nevoľnosť, zápcha, hnačka, porucha trávenia, bolesť zubov
- zvýšená hladina pečeňových transamináz vo vašej krvi
- bolesť kostí alebo svalov, bolesť chrbta, bolesť kĺbov

- strata menštruácie
- horúčka, slabosť, únava (vyčerpanosť)
- reakcia v mieste podania injekcie, vrátane svrbenia, bolesti alebo opuchu.

Menej časté vedľajšie účinky: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- pneumónia, infekcia hrudníka (bronchitída), infekcia dýchacích ciest, infekcia prínosových dutín, infekcia močového mechúra, infekcia ucha, plesňová infekcia nechtovej zápal mandlí, infekcia kože
- znížený počet bielych krviniek, zníženie počtu typu bielych krviniek, ktoré vám pomáhajú chrániť sa pred infekciami, anémia
- alergická reakcia
- cukrovka alebo zhoršenie cukrovky, zvýšená hladina inzulínu (hormón, ktorý kontroluje hladiny cukru v krvi) vo vašej krvi
- zvýšená chuť do jedla
- strata chuti do jedla, čo môže vyústiť do podvýživy a nízkej telesnej hmotnosti
- vysoká hladina triglyceridov (tuku) v krvi, zvýšená hladina cholesterolu vo vašej krvi
- porucha spánku, povznesená nálada (mánia), znížená sexuálna túžba, nervozita, nočné mory
- tardívna dyskineza (šklbavé alebo trhavé pohyby tváre, jazyka alebo iných častí tela, ktoré neviete ovládať). Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak zaznamenáte samovoľné rytmické pohyby jazyka, úst alebo tváre. Môže byť potrebné ukončenie liečby týmto liekom.
- odpadávanie, nepokojné nutkanie na pohybovanie časťami vášho tela, točenie hlavy po postavení sa, porucha pozornosti, problémy s rečou, strata chuti alebo neprirodzená chuť, znížená citlivosť kože na bolesť a dotyk, pocit pálenia, pichania alebo znecitlivenia kože
- zahmlený zrak, infekcia oka alebo „ružové oko“, suché oko
- pocit točenia sa (vertigo), zvonenie v ušiach, bolesť ucha
- prerušenie vedenia medzi hornou a dolnou časťou srdca, porušené elektrické vedenie v srdci, predĺženie QT intervalu vášho srdca, zvýšená činnosť srdca po postavení sa, pomalý tlkot srdca, neprirodzený záznam aktivity srdca (elektrokardiogram alebo EKG), pocit trepotania alebo búšenia v hrudi (palpitácie)
- nízky tlak krvi, nízky tlak krvi po postavení sa (následne niektorí ľudia užívajúci tento liek sa môžu cítiť na omdlenie, mať závrat alebo môžu stratiť vedomie, keď sa náhle postaví alebo posadia)
- dýchavičnosť, bolesť hrdla, krvácanie z nosa
- žalúdočná nevoľnosť, infekcia žalúdka alebo čriev, ťažkosti s prehĺtaním, sucho v ústach
- nadmerná plynatosť
- zvýšená hladina GMT (pečeňový enzým nazývaný gamaglutamyltransferáza) vo vašej krvi, zvýšená hladina pečeňových enzýmov vo vašej krvi
- urtikária (alebo „žihľavka“), svrbenie, vyrážka, vypadávanie vlasov, ekzém, suchá koža, červená koža, akné, podkožný vred
- zvýšenie CPK (kreatínfosfokinázy) v krvi, enzýmu, ktorý je niekedy vylučovaný pri rozpadnutí svalovej hmoty
- svalové kŕče, stuhnutie kĺbov, svalová slabosť
- inkontinencia (nedostatočná kontrola) moču, časté močenie, bolesť pri močení
- erektilná dysfunkcia, porucha ejakulácie, vynechanie menštruácie alebo iné problémy s cyklom (u žien), zväčšenie prsníkov u mužov, sexuálna dysfunkcia, bolesť prsníkov, výtok mlieka z prsníkov
- opuch tváre, úst, očí alebo pier, opuch tela, rúk alebo nôh
- zvýšenie telesnej teploty
- zmena spôsobu chôdze
- bolesť na hrudi, nepohodlie na hrudi, pocit nepohody
- stvrdnutie kože
- pád.

Zriedkavé vedľajšie účinky: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- infekcia oka

- zápal kože spôsobený roztočmi, šupinatá svrbíaca koža na temene hlavy alebo na koži
- zvýšený počet eozinofilov (druh bielych krviniek) vo vašej krvi
- zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky, ktoré vám pomáhajú zastaviť krvácanie)
- trasenie hlavy
- neprimerané vylučovanie hormónu, ktorý reguluje objem moču
- cukor v moči
- život ohrozujúce komplikácie nekontrolovanej cukrovky
- nízka hladina cukru v krvi
- nadmerné pitie vody
- nehýbanie sa alebo neodpovedanie pri vedomí (katatónia)
- zmätenosť
- námesačnosť
- chýbanie emócií
- neschopnosť dosiahnuť orgazmus
- neuroleptický malígny syndróm (zmätenosť, zníženie alebo strata vedomia, vysoká horúčka a závažné stuhnutie svalov), problémy s krvnými cievami v mozgu, vrátane náhleho prerušenia prívodu krvi do mozgu (mozgová príhoda alebo "malá" mozgová príhoda), neodpovedanie na stimuly, strata vedomia, nízka hladina vedomia, záchvaty (krče), porucha rovnováhy
- neprirodzená koordinácia
- glaukóm (zvýšený tlak v očných bulvách)
- problémy s pohybom očí, prevracanie očí, zvýšená citlivosť očí na svetlo, zvýšené slzenie, sčervenanie očí
- atriálna fibrilácia (neprirodzený tlkot srdca), nepravidelný tlkot srdca
- krvná zrazenina v pľúcach, ktorá spôsobuje bolesť na hrudi a ťažkosti s dýchaním. Ak zaznamenáte niektorý z týchto príznakov, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc. krvné zrazeniny v žilách, najmä v dolných končatinách (príznaky zahŕňajú opuch, bolesť a sčervenanie nohy). Ak zaznamenáte niektorý z týchto príznakov, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.
- nával horúčavy
- ťažkosti s dýchaním počas spánku (spánkové apnoe)
- prekrvenie pľúc, prekrvenie dýchacích ciest
- praskavý zvuk v pľúcach, sipot
- zápal pankreasu, opuch jazyka, neschopnosť udržať stolicu, veľmi tvrdá stolica
- nepriechodnosť čriev
- popraskané pery
- vyrážka na koži súvisiaca s liekom, zhrubnutie kože, lupiny
- rozpadnutie svalových vlákien a bolesť svalov (rabdomyolýza)
- opuch kĺbov
- neschopnosť močiť
- nepríjemný pocit na prsníkoch, zväčšenie žliaz vo vašich prsníkoch, zväčšenie prsníkov
- výtok z pošvy
- priapizmus (predĺžená erekcia, ktorá môže vyžadovať chirurgický zákrok)
- veľmi nízka telesná teplota, triaška, pocit smädu
- príznaky z vysadenia lieku
- nahromadenie hnisu spôsobené infekciou v mieste podania injekcie, hlboká infekcia kože, cysta v mieste podania injekcie, tvorba modrín v mieste podania injekcie.

Neznáme (z dostupných údajov):

- nízky počet istého typu bielych krviniek v krvi, potrebných na boj s infekciami
- závažná alergická reakcia charakterizovaná horúčkou, opuchom úst, tváre, pier alebo jazyka, dýchavičnosťou, svrbením, kožnou vyrážkou a niekedy poklesom krvného tlaku
- nebezpečne nadmerný príjem vody
- porucha príjmu potravy súvisiaca so spánkom
- kóma z dôvodu nekontrolovanej cukrovky

- zníženie okysličovania častí tela (z dôvodu zmenšeného zásobovania krvou)
- rýchle, plytké dýchanie, pneumónia spôsobená vdýchnutím jedla, hlasová porucha
- nedostatočný pohyb svalov čriev, čo spôsobuje upchatie
- zožltnutie kože a očí (žltacka)
- závažná alebo život ohrozujúca vyrážka s pľuzgiermi a olupujúcou sa kožou, ktorá sa môže začať v ústach, nose, očiach a pohlavných orgánov a okolo nich a rozšíriť sa do ďalších častí tela (Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza)
- závažná alergická reakcia s opuchom, ktorý môže postihnúť hrdlo a spôsobiť problémy s dýchaním
- zmena sfarbenia kože
- neprirodzený postoj
- novorodenci, ktorých matky užívali Xeplion počas tehotenstva, môžu zaznamenať vedľajšie účinky lieku a/alebo príznaky z vysadenia lieku, ako podráždenosť, pomalé alebo trvalé svalové kontrakcie, trasenie, ospalosť, problémy s dýchaním alebo kŕmením
- zníženie telesnej teploty
- odumieranie kožných buniek v mieste podania injekcie a vred v mieste podania injekcie

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Xeplion

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Xeplion obsahuje

Liečivo je paliperidón.

Jedna Xeplion 25 mg naplnená injekčná striekačka obsahuje 39 mg paliperidón palmitátu v 0,25 ml.

Jedna Xeplion 50 mg naplnená injekčná striekačka obsahuje 78 mg paliperidón palmitátu v 0,5 ml.

Jedna Xeplion 75 mg naplnená injekčná striekačka obsahuje 117 mg paliperidón palmitátu v 0,75 ml.

Jedna Xeplion 100 mg naplnená injekčná striekačka obsahuje 156 mg paliperidón palmitátu v 1 ml.

Jedna Xeplion 150 mg naplnená injekčná striekačka obsahuje 234 mg paliperidón palmitátu v 1,5 ml.

Ďalšie zložky sú:

Polysorbát 20

Polyetylénglykol 4000

Monohydrát kyseliny citrónovej

Bezvodý hydrogénfosforečnan disodný

Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

Voda na injekcie

Ako vyzerá Xeplion a obsah balenia

Xeplion je biela až sivobiela injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenej injekčnej striekačke.

Každé balenie obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku a 2 ihly.

Balenie na začatie liečby:

Jedno balenie obsahuje 1 balenie Xeplion 150 mg a 1 balenie Xeplion 100 mg.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgicko

Výrobca

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

България

"Джонсън & Джонсън България" ЕООД

Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf: +45 4594 8282

Malta

AM MANGION LTD.

Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH

Tel: +49 2137 955 955

Nederland

Janssen-Cilag B.V.

Tel: +31 76 711 1111

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

Tel.: +372 617 7410

Norge

Janssen-Cilag AS

Tlf: +47 24 12 65 00

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε

Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH

Tel: +43 1 610 300

España

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

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 6789 3561

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

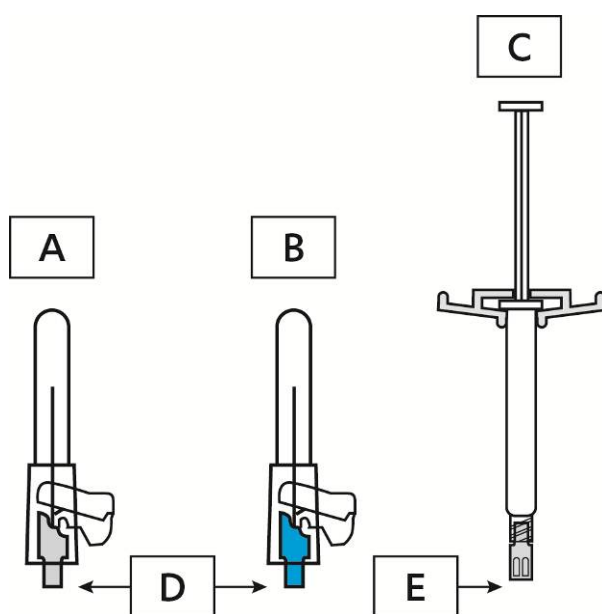
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov a má ju čítať lekár alebo zdravotnícky pracovník spolu s úplnou informáciou o lieku (Súhrn charakteristických vlastností lieku).

Injekčná suspenzia je len na jedno použitie. Pred podaním je potrebné vizuálne skontrolovať, či neobsahuje cudzie látky. Nepoužite ju, ak sú pri vizuálnej kontrole v injekčnej striekačke zistené cudzie látky.

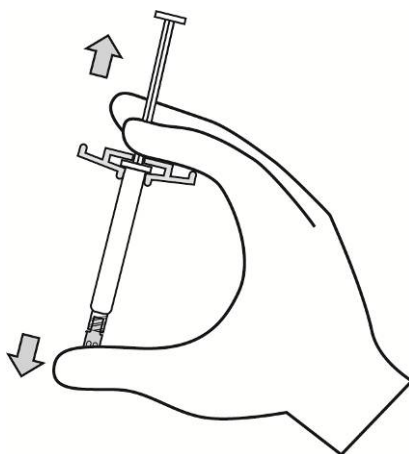
Balenie obsahuje naplnenú injekčnú striekačku a 2 bezpečnostné ihly (1½-palcová ihla veľkosti 22 G [38,1 mm x 0,72 mm] a 1-palcová ihla veľkosti 23 G [25,4 mm x 0,64 mm]) na intramuskulárnu injekciu.

Xeplion je tiež dostupný ako balenie na začatie liečby, ktoré obsahuje dve naplnené striekačky (150 mg + 100 mg) a 2 ďalšie bezpečnostné ihly.



- (A) 22 G x 1½-palcová ihla (sivé hrdlo)
- (B) 23 G x 1-palcová ihla (modré hrdlo)
- (C) Naplnená injekčná striekačka
- (D) Hrdlo
- (E) Ochranný uzáver

1. Traste silno injekčnou striekačkou minimálne 10 sekúnd, aby sa zaistila homogénna suspenzia.



2. Zvoľte vhodnú ihlu.

Prvá úvodná dávka Xeplionu (150 mg) sa podáva v Deň 1 do DELTOVÉHO svalu použitím ihly na DELTOVÚ injekciu. Druhá úvodná dávka Xeplionu (100 mg) sa tiež podáva do DELTOVÉHO svalu o týždeň neskôr (Deň 8) použitím ihly na DELTOVÚ injekciu.

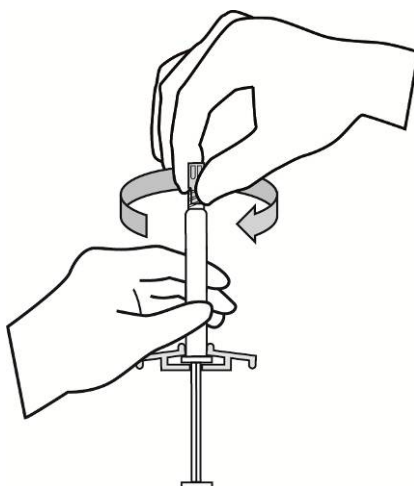
Ak pacient prechádza z injekcie risperidónu s dlhodobým účinkom na Xeplion, prvá injekcia Xeplionu (v rozsahu 25 mg až 150 mg) sa môže podať buď do DELTOVÉHO alebo do GLUTEÁLNEHO svalu použitím príslušnej ihly podľa miesta podania injekcie v čase ďalšej plánovanej injekcie.

Mesačné udržiavacie injekcie sa potom môžu podať buď do DELTOVÉHO alebo GLUTEÁLNEHO svalu použitím príslušnej ihly podľa miesta podania injekcie.

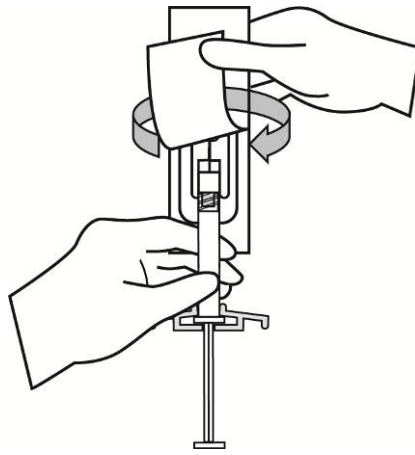
Pri podaní do DELTOVÉHO svalu použite pre pacienta s hmotnosťou < 90 kg 1-palcovú ihlu veľkosti **23 G** (25,4 mm x 0,64 mm) (ihla s hrdlom **modrej** farby), pre pacienta s hmotnosťou ≥ 90 kg použite 1½-palcovú ihlu veľkosti **22 G** (38,1 mm x 0,72 mm) (ihla s hrdlom **sivej** farby).

Pri podaní do SEDACIEHO svalu použite 1½-palcovú ihlu veľkosti **22 G** (38,1 mm x 0,72 mm) (ihla s hrdlom **sivej** farby).

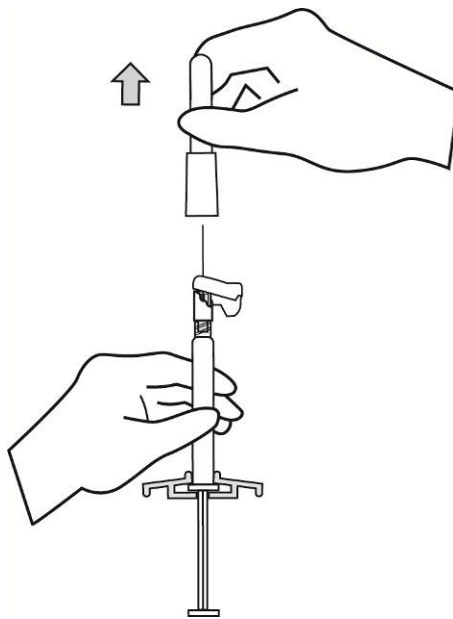
3. Injekčnú striekačku držte uzáverom špičky smerom nahor, odskrutkujte gumený ochranný uzáver pomocou jemného otáčavého pohybu.



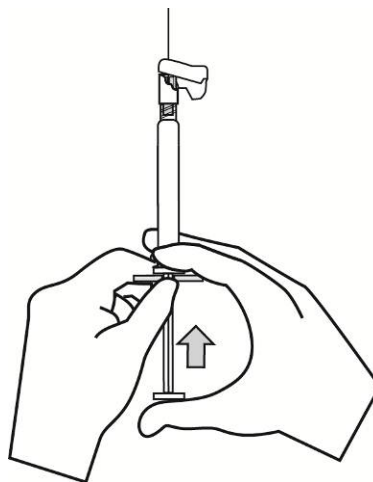
4. Do polovice odlepte fóliu z blistra bezpečnostnej ihly a otvorte ju. Chyťte puzdro ihly pomocou plastového odlepovacieho obalu. Injekčnú striekačku držte smerom nahor. Pripojte bezpečnostnú ihlu k injekčnej striekačke pomocou jemného otáčavého pohybu, aby sa zabránilo prasknutiu alebo poškodeniu konektora. Pred podaním vždy skontrolujte známky poškodenia alebo vytekania.



5. Priamo potiahnite a stiahnite puzdro z ihly. Neotáčajte puzdrom, aby sa ihla neuvoľnila z injekčnej striekačky.



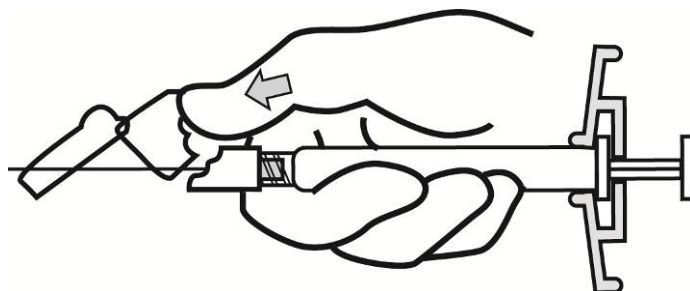
6. Dajte injekčnú striekačku s pripojenou ihlou do zvislej polohy, aby ste ju mohli odvzdušniť. Zbavte injekčnú striekačku vzduchových bublín opatrným posúvaním piestu smerom vpred.



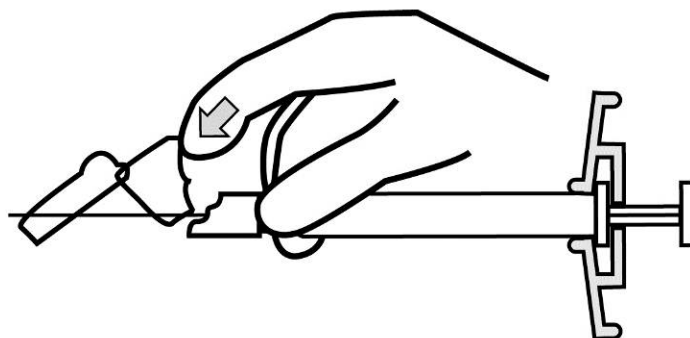
7. Podajte celý obsah intramuskulárne pomaly, hlboko do vybraného deltového alebo sedacieho svalu pacienta. **Nepodávajte intravaskulárne ani subkutánne.**

8. Po dokončení injekcie aktivujte ochranný systém ihly palcom alebo prstom jednej ruky (8a, 8b) alebo použitím rovného povrchu (8c). Systém sa úplne aktivuje, keď budete počuť „kliknutie“. Zlikvidujte injekčnú striekačku s ihlou vhodným spôsobom.

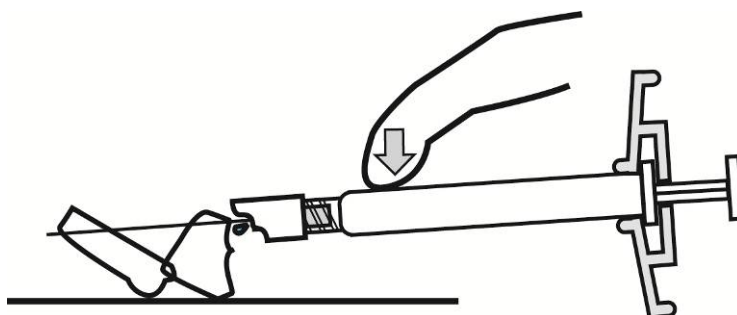
8a



8b



8c



Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.