

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xeplion 25 mg injektioneste, depotsuspensio  
Xeplion 50 mg injektioneste, depotsuspensio  
Xeplion 75 mg injektioneste, depotsuspensio  
Xeplion 100 mg injektioneste, depotsuspensio  
Xeplion 150 mg injektioneste, depotsuspensio

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### 25 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 39 mg paliperidonipalmitaattia 0,25 ml:ssa vastaten 25 mg:aa paliperidonia.

### 50 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 78 mg paliperidonipalmitaattia 0,5 ml:ssa vastaten 50 mg:aa paliperidonia.

### 75 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 117 mg paliperidonipalmitaattia 0,75 ml:ssa vastaten 75 mg:aa paliperidonia.

### 100 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 156 mg paliperidonipalmitaattia 1 ml:ssa vastaten 100 mg:aa paliperidonia.

### 150 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 234 mg paliperidonipalmitaattia 1,5 ml:ssa vastaten 150 mg:aa paliperidonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, depotsuspensio  
Suspensio on valkoista tai luonnonvalkoista. Suspension pH on neutraali (noin 7,0).

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Xeplion on tarkoitettu skitsofrenian pitkäaikaishoitoon aikuispotilailla, kun potilaan tila on saatu vakautetuksi paliperidonilla tai risperidonilla.

Xeplion-hoito voidaan aloittaa tietyissä tapauksissa aikuisille skitsofreniapotilaille, ilman ennen hoitoa tapahtuvaa potilaan tilan vakauttamista suun kautta annettavalla lääkityksellä, jos potilas on aiemmin saanut vasteen suun kautta annettuun paliperidoniin tai risperidoniin, potilaan psykoottiset oireet ovat lieviä tai keskivaikeita ja potilas tarvitsee pitkävaikutteisina injektioina annettavaa hoitoa.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Xeplion-hoidon suositeltu aloitusannos on 150 mg ensimmäisenä hoitopäivänä (hoitopäivänä 1) ja 100 mg viikon kuluttua (hoitopäivänä 8). Kumpikin annos annetaan hartialihakseen, jotta hoitopitoisuus saavutetaan nopeasti (ks. kohta 5.2). Kolmas annos pitää antaa yhden kuukauden kuluttua toisen aloitusannoksen jälkeen. Suositeltu kuukausittain annettava ylläpitoannos on 75 mg. Osa potilaista saattaa hyötyä pienemmästä tai suuremmasta, 25–150 mg:n suuruisesta, annoksesta potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan. Ylipainoiset tai liikalihavat potilaat saattavat tarvita tämän annosvälin suurimpia annoksia (ks. kohta 5.2). Kuukausittain annettavat ylläpitoannokset voidaan antaa toisen aloitusannoksen jälkeen joko hartia- tai pakaralihakseen.

Ylläpitoannosta voidaan säätää kuukausittain. Annosta muutettaessa on otettava huomioon, että Xeplion on pitkävaikutteinen valmiste (ks. kohta 5.2), joten ylläpitoannosten täysi teho saattaa olla havaittavissa vasta useiden kuukausien kuluttua.

### *Siirtyminen suun kautta annetusta paliperidonidepotvalmisteesta tai suun kautta annetusta risperidonista Xeplion-hoitoon*

Xeplion-hoito pitää aloittaa kohdan 4.2 alussa kuvatulla tavalla. Jos potilaan tila on saatu aiemmin vakaaksi paliperidonidepottablettien eri annoksilla, kuukausittaisen Xeplion-ylläpito-hoidon aikana voidaan saavuttaa injektioilla samankaltainen vakaan tilan paliperidonipitoisuus. Seuraavassa esitetään samankaltaisen vakaan tilan pitoisuuden saavuttamiseen tarvittavat Xeplion-ylläpitoannokset:

<b>Samankaltaiseen paliperidonialtistukseen ylläpito-hoidossa tarvittavat paliperidonidepottabletti- ja Xeplion-annokset</b>	
<b>Aiempi paliperidonidepottablettiannos</b>	<b>Xeplion-injektio</b>
3 mg vuorokaudessa	25–50 mg kuukaudessa
6 mg vuorokaudessa	75 mg kuukaudessa
9 mg vuorokaudessa	100 mg kuukaudessa
12 mg vuorokaudessa	150 mg kuukaudessa

Aiempi suun kautta otettava paliperidoni- tai risperidonilääkitys voidaan lopettaa, kun Xeplion-hoito aloitetaan. Joillekin potilaille saattaa olla hyötyä lääkityksen lopettamisesta vähitellen. Joillakin potilailla, jotka siirtyvät suuremmista suun kautta otettavista paliperidoniannoksista (esim. 9–12 mg vuorokaudessa) pakaralihakseen annettaviin Xeplion-injektioihin, voi plasman paliperidonipitoisuus jäädä alhaisemmaksi 6 kuukauden ajan hoidon vaihtamisen jälkeen. Tämän vuoksi voidaan harkita injektioiden antamista vaihtoehtoisesti hartialihakseen ensimmäisten 6 kuukauden ajan.

### *Siirtyminen risperidonidepotinjektioista Xeplion-hoitoon*

Kun potilas siirtyy Xeplion-hoitoon injektiona annettavasta pitkävaikutteisesta risperidonista, Xeplion-hoito aloitetaan seuraavan suunnitellun injektion antoajankohtana. Tämän jälkeen Xeplion-hoitoa jatketaan kuukauden välein. Tällöin ei tarvita kohdassa 4.2 kuvattua viikon välein annettavaa aloitusannostusta (hoitopäivinä 1 ja 8 lihakseen annettavia injektioita).

Jos potilaan tila on ollut aiemmin vakaa jollakin eri annoksina annettavista risperidonidepotinjektioista, paliperidonin vastaava vakaan tilan pitoisuus voidaan saavuttaa kuukausittain annettavien Xeplion-ylläpitoannosten aikana seuraavasti:

<b>Risperidonidepotinjektioiden ja Xeplion-injektioiden tarvittava annostus, jolla saavutetaan vastaava paliperidonin vakaan tilan pitoisuus</b>	
<b>Aiempi risperidonidepotinjektioannos</b>	<b>Xeplion-injektio</b>
25 mg kahden viikon välein	50 mg kuukaudessa
37,5 mg kahden viikon välein	75 mg kuukaudessa
50 mg kahden viikon välein	100 mg kuukaudessa

Psykoosilääkitys voidaan lopettaa kyseisen lääkkeen valmisteyhteenvedossa annettujen ohjeiden mukaisesti. Jos Xeplion-hoito lopetetaan, sen pitkäkestoinen vaikutus on otettava huomioon. Lääkityksen tarvetta ekstrapyramidaalioireiden hoitoon on arvioitava säännöllisesti uudelleen.

### Annoksen unohtuminen

#### *Annoksen unohtumisen välttäminen*

Toinen Xeplion-aloitusannos suositellaan antamaan viikon kuluttua ensimmäisen annoksen jälkeen. Jotta annoksen unohtuminen voidaan välttää, toinen annos voidaan antaa neljä päivää ennen viikon kuluttua (hoitopäivänä 8) olevaa antoajankohtaa tai neljä päivää tämän ajankohdan jälkeen. Kolmas injektio hoidon aloituksen jälkeen sekä sen jälkeen annettavat injektiot suositellaan antamaan samalla tavoin kuukausittain. Jotta kuukausittain annettavan annoksen unohtuminen voidaan välttää, injektio voidaan antaa potilaalle enintään seitsemän päivää ennen kuukausittaista antoajankohtaa tai seitsemän päivää tämän ajankohdan jälkeen.

Jos toisen Xeplion-injektion antoajankohta (hoitopäivä  $8 \pm 4$  päivää) unohtuu, suositukset hoidon uudelleen aloittamisesta riippuvat siitä, miten pitkä aika potilaan ensimmäisestä injektioista on kulunut.

#### *Toisen aloitusannoksen unohtuminen (< 4 viikkoa ensimmäisestä injektioista)*

Jos ensimmäisestä injektioista on kulunut alle 4 viikkoa, potilaalle on annettava toinen 100 mg:n injektio hartialihakseen mahdollisimman pian. Kolmas, 75 mg:n Xeplion-injektio annetaan joko hartia- tai pakaralihakseen 5 viikon kuluttua ensimmäisestä injektioista (riippumatta toisen injektion antoajankohdasta). Tämän jälkeen noudatetaan tavanomaista hoitoaikataulua, jossa potilaan hartia- tai pakaralihakseen annetaan kuukausittain 25–150 mg potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan.

#### *Toisen aloitusannoksen unohtuminen (4–7 viikkoa ensimmäisestä injektioista)*

Jos ensimmäisestä Xeplion-injektioista on kulunut 4–7 viikkoa, hoito aloitetaan uudelleen kahdella 100 mg:n injektioilla seuraavasti:

1. injektio hartialihakseen mahdollisimman pian
2. toinen injektio hartialihakseen viikkoa myöhemmin
3. noudatetaan tavanomaista hoitoaikataulua, jossa potilaan hartia- tai pakaralihakseen annetaan kuukausittain 25–150 mg potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan.

#### *Toisen aloitusannoksen unohtuminen (> 7 viikkoa ensimmäisestä injektioista)*

Jos ensimmäisestä Xeplion-injektioista on kulunut yli 7 viikkoa, hoito aloitetaan siten kuin Xeplion-hoidon aloittaminen on kuvattu edellä.

#### *Kuukausittaisen ylläpitoannoksen unohtuminen (1 kuukaudesta 6 viikkoon)*

Xeplion-injektioita annetaan hoidon aloittamisvaiheen jälkeen kerran kuukaudessa. Jos edellisestä injektioista on kulunut alle 6 viikkoa, aiemmin käyttöön vakiintunut annos on annettava mahdollisimman pian, minkä jälkeen injektioita annetaan kuukauden välein.

#### *Kuukausittaisen ylläpitoannoksen unohtuminen (> 6 viikosta 6 kuukauteen)*

Jos edellisestä Xeplion-injektioista on kulunut yli 6 viikkoa, hoitoa suositellaan jatkamaan seuraavasti:

*Potilaan tila on vakaa 25–100 mg:n annoksilla*

1. injektio hartialihakseen mahdollisimman pian annoksella, jolla potilaan tila on aiemmin ollut vakaa
2. toinen injektio hartialihakseen (sama annos) viikon kuluttua (hoitopäivänä 8)
3. noudatetaan tavanomaista kuukausittaista hoitoaikataulua, jossa potilaan hartia- tai pakaralihakseen annetaan 25–150 mg potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan.

*Potilaan tila on vakaa 150 mg:n annoksilla*

1. 100 mg:n annos hartialihakseen mahdollisimman pian
2. toinen 100 mg:n injektio hartialihakseen viikon kuluttua (hoitopäivänä 8)
3. noudatetaan tavanomaista hoitoaikataulua, jossa potilaan hartia- tai pakaralihakseen annetaan kuukausittain 25–150 mg potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan.

*Kuukausittaisen ylläpitoannoksen unohtuminen (> 6 kuukautta)*

Jos edellisestä Xeplion-injektioista on kulunut yli 6 kuukautta, hoito aloitetaan siten kuin Xeplion-hoidon aloittaminen on kuvattu edellä.

### Erityispotilasryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiailla potilailla ei ole osoitettu.

Xeplion-injektioiden yleinen suositusannostus iäkkäille potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, on sama kuin nuoremmille potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali. Koska iäkkäiden potilaiden munuaisten toiminta saattaa kuitenkin olla heikentynyt, annosta saattaa olla tarpeen säätää (ks. annostussuositukset munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille jäljempänä kohdassa *Munuaisten vajaatoiminta*).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Xeplion-valmistetta ei ole tutkittu systemaattisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\geq 50$  –  $< 80$  ml/min), Xeplion-hoito suositellaan aloittamaan annoksella 100 mg hoitopäivänä 1, ja 75 mg viikon kuluttua. Kumpikin annos annetaan hartialihakseen. Suositeltu kuukausittain annettava ylläpitoannos on 50 mg, mutta se voi vaihdella 25 mg:sta 100 mg:aan potilaan sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan.

Xeplion-hoitoa ei suositella keskivaiketta tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma  $< 50$  ml/min) (ks. kohta 4.4).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää tai keskivaiketta maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse suun kautta annettavasta paliperidonista saadun käyttökokemuksen perusteella säätää. Koska paliperidonin käyttöä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoidossa ei ole tutkittu, tämän potilasryhmän hoidossa on oltava varovainen (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Xeplion-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Xeplion on tarkoitettu annettavaksi vain lihakseen. Sitä ei saa antaa minkään muun antoreitin kautta. Valmiste injisoidaan hitaasti syvälle hartia- tai pakaralihakseen. Injektion antaa aina terveydenhuollon ammattilainen. Valmiste annetaan kertainjektiona. Annosta ei saa jakaa useampaan injektioon.

Hoitopäivinä 1 ja 8 annettavat aloitusannokset on annettava hartialihakseen, jotta hoitopitoisuudet saavutetaan nopeasti (ks. kohta 5.2). Toisen aloitusannoksen jälkeen kuukausittain annettavat ylläpitoannokset voidaan antaa joko hartia- tai pakaralihakseen. Antopaikan vaihtamista pakaralihaksesta hartialihakseen (tai päinvastoin) on syytä harkita, jos antopaikassa esiintyy kipua ja potilas kokee antopaikassa esiintyvät epämiellyttävät tuntemukset haittaaviksi (ks. kohta 4.8). Injektiokohtaa suositellaan vaihtelevaan myös vasemman ja oikean puolen välillä (ks. jäljempänä).

Xeplion-valmisteen käyttö- ja käsittelyohjeet, ks. pakkausseloste (Hoitoalan ammattilaisille tarkoitettut tiedot).

#### *Anto hartialihakseen*

Xeplion-hoidon aloitukseen ja ylläpitohoitoon suositeltu neulakoko määräytyy hartialihakseen annettavan injektion yhteydessä potilaan painon mukaan. Jos potilaan paino on  $\geq 90$  kg, neulakooksi suositellaan 1½", 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Jos potilaan paino on  $< 90$  kg, neulakooksi suositellaan 1", 23 G (25,4 mm x 0,64 mm). Hartialihakseen annettavat pistokset on annettava vuorotellen kumpaankin hartialihakseen.

#### *Anto pakaralihakseen*

Kun Xeplion annetaan pakaralihakseen ylläpitohoitona, neulakooksi suositellaan 1½", 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Valmiste injisoidaan pakaralihaksen ylä-ulkoneljännekseen. Pakaralihakseen annettavat pistokset on annettava vuorotellen kumpaankin pakaralihakseen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, risperidonille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Käyttö potilaan akuutin agitaatiotilan tai vaikea-asteisen psykoottisen tilan hoitoon

Xeplion-valmistetta ei saa käyttää akuutin agitaatiotilan tai vaikea-asteisen psykoottisen tilan hoitoon, kun oireet on saatava nopeasti hallintaan.

#### QT-aika

Paliperidonihoidon määräämisessä on oltava varovainen, jos potilaan tiedetään sairastavan sydän- ja verisuonitautia tai hänen suvussaan tiedetään esiintyneen aiemmin QT-ajan pitenemistä tai jos valmistetta käytetään samanaikaisesti muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden epäillään aiheuttavan QT-ajan pitenemistä.

#### Maligni neuroleptioireyhtymä

Malignia neuroleptioireyhtymää on ilmoitettu paliperidonin käytön yhteydessä. Sen tyypillisiä oireita ovat kuume, lihasjäykkyys, autonomisen hermoston häiriöt, tajunnantason vaihtelut ja kohonnut seerumin kreatiinifosfokinaasipitoisuus. Kliinisenä löydöksenä voi ilmetä lisäksi myoglobiuriaa (rabdomyolyysi) ja munuaisten äkillistä vajaatoimintaa. Jos potilaalle kehittyy maligniin neuroleptioireyhtymään viittaavia oireita tai löydöksiä, paliperidonin käyttö on lopetettava.

#### Tardiivi dyskinesia / ekstrapyramidaalioireet

Dopamiinireseptoreita salpaavien lääkkeiden käyttöön on liittynyt tardiivin dyskinesian kehittymistä. Tardiiville dyskinesialle on tyypillistä erityisesti kielen ja/tai kasvojen tahdosta riippumattomat rytmiset liikkeet. Jos potilaalle ilmaantuu tardiivin dyskinesian oireita ja löydöksiä, kaikkien psykoosilääkkeiden, myös paliperidonin, käytön lopettamista on harkittava.

Hoidossa pitää olla varovainen, jos potilas käyttää samanaikaisesti sekä psykostimulantteja (esim. metyyliifenidaattia) että paliperidonia, sillä toista tai kumpaakin lääkehoitoa säädettäessä voi ilmaantua ekstrapyramidaalioireita. Stimulanttihoito suositellaan lopettamaan vähitellen (ks. kohta 4.5).

### Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi

Leukopeniaa, neutropeniaa ja agranulosytoosia on raportoitu Xeplion-valmisteen käytön yhteydessä. Agranulosytoosia on raportoitu hyvin harvoin (< 1/10 000 potilaalla) valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Jos potilaalla on aiemmin ollut kliinisesti merkityksellisesti pieni veren valkosolumäärä tai lääkkeestä aiheutunut leukopenia/neutropenia, potilasta on seurattava muutamien ensimmäisten hoitokuukausien aikana ja Xeplion-hoidon lopettamista on harkittava veren valkosolumäärän kliinisesti merkitykselliseen vähenemiseen viittaavien ensimmäisten oireiden ilmaantuessa, kun potilaalla ei ole muita tällaista aiheuttavia tekijöitä. Jos potilaalla on kliinisesti merkityksellistä neutropeniaa, potilasta on seurattava tarkasti kuumeen ja muiden infektion oireiden löydösten havaitsemiseksi ja hoidettava heti, jos tällaisia oireita tai löydöksiä ilmaantuu. Jos potilaalla on vaikea-asteinen neutropenia (absoluuttinen neutrofilimäärä < 1 x 10<sup>9</sup>/l), Xeplion-hoito on lopetettava ja veren valkosolumäärää on seurattava potilaan toipumiseen saakka.

### Yliherkkyysoireet

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen anafylaktisia reaktioita on raportoitu harvoin potilailla, jotka ovat aikaisemmin sietäneet suun kautta otettavaa risperidonia tai suun kautta otettavaa paliperidonia (ks. kohdat 4.1 ja 4.8).

Jos yliherkkyysoireita ilmenee, Xeplion-valmisteen käyttö on lopetettava ja aloitettava kliinisesti asianmukaiset yleiset elintoimintoja tukevat hoitotoimenpiteet sekä seurattava potilasta, kunnes oireet ja löydökset häviävät (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

### Hyperglykemia ja diabetes mellitus

Paliperidonihoidon aikana on raportoitu hyperglykemiaa, diabetes mellitusta ja aiemmin puhjenneen diabeteksen pahenemista sekä diabeettista koomaa ja ketoasidoosia. Asianmukaista kliinistä seurantaa suositellaan psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvien ohjeistojen mukaisesti. Xeplion-valmisteella hoitoa saavia potilaita on seurattava hyperglykemian oireiden (esim. polydipsian, polyurian, polyfagian ja heikotuksen) havaitsemiseksi ja diabetes mellitusta sairastavia potilaita on seurattava säännöllisesti glukoositasapainon heikkenemisen havaitsemiseksi.

### Painon nousu

Xeplion-hoidon yhteydessä on raportoitu huomattavaa painon nousua. Painoa on seurattava säännöllisesti.

### Käyttö potilaille, joilla on prolaktiini-riippuvaisia kasvaimia

Kudosviljelmillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että prolaktiini saattaa stimuloida ihmisen rintarauhaskasvainten solujen kasvua. Vaikka kliinisissä ja epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole vielä osoitettu tällä olevan selvää yhteyttä psykoosilääkkeiden käyttöön, potilaan hoidossa on oltava varovainen, jos tällä on merkitystä potilaan aiempien sairauksien suhteen. Paliperidonihoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla on kasvain, joka saattaa olla prolaktiini-riippuvainen.

### Ortostaattinen hypotensio

Paliperidoni saattaa aiheuttaa joillekin potilaille ortostaattista hypotensiota alfareseptoreja salpaavan vaikutuksensa vuoksi. Kolmesta 6 viikon mittaisesta lumelääkekontrolloidusta suun kautta otettavien paliperidonidepottablettien kiinteällä annostuksella (3 mg, 6 mg, 9 mg ja 12 mg) toteutetusta kliinisestä tutkimuksesta saatujen yhdistettyjen tietojen perusteella 2,5 %:lla paliperidonidepottabletteja saaneista potilaista raportoitiin ortostaattista hypotensiota verrattuna

0,8 %:iin lumelääkehoitoa saaneista. Xeplion-valmistetta on annettava varoen potilaille, joiden tiedetään sairastavan sydän- ja verisuonitautia (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti tai iskemia, johtumishäiriöt), aivoverenkiertosairautta tai jos potilaalla on matalalle verenpaineelle altistava tila (esim. nestehukka ja hypovolemia).

### Kouristuskohdaukset

Xeplion-hoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt kouristuskohdauksia tai muu kouristuskynnystä mahdollisesti alentava tila.

### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden plasman paliperidonipitoisuudet ovat suurentuneet, joten lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta suositellaan säätämään. Xeplion-hoitoa ei suositella keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista (Child-Pugh-luokka C) ei ole tietoja. Varovaisuutta suositellaan, jos paliperidonia annetaan tälle potilasryhmälle.

### Iäkkäät dementiapotilaat

Xeplion-valmistetta ei ole tutkittu iäkkäillä dementiapotilailla. Xeplion-hoidossa on oltava varovainen, jos iäkkäällä dementiapotilaalla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Jäljempänä mainitun risperidonista saadun käyttökokemuksen katsotaan soveltuvan myös paliperidoniin.

### *Kokonaiskuolleisuus*

Meta-analyysi 17 kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta osoitti, että muilla atyyppisillä psykoosilääkkeillä, kuten risperidonilla, aripipratsolilla, olantsapiinilla ja ketiapiinilla, hoidettujen iäkkäiden dementiapotilaiden kuolleisuusriski oli suurentunut lumelääkehoitoon verrattuna. Risperidonihoidosta saaneiden potilaiden kuolleisuus oli 4 % verrattuna 3,1 %:iin lumelääkettä saaneista.

### *Aivoverenkiertoon kohdistuvat haittavaikutukset*

Joidenkin atyyppisten psykoosilääkkeiden, kuten risperidonin, aripipratsolin ja olantsapiinin, on satunnaistetuissa, lumekontrolloiduissa dementiapotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittu lisäävän aivoverenkiertoon kohdistuvien haittavaikutusten riskin noin kolminkertaiseksi. Lisääntyneen riskin mekanismia ei tunneta.

### Parkinsonin tauti ja Lewyn kappale -dementia

Lääkärin on punnittava riskejä hyötyihin nähden määrätessään Xeplion-hoidon Parkinsonin tautia tai Lewyn kappale -dementiaa sairastaville, koska kummallakin potilasryhmällä malignin neuroleptioireyhtymän riski saattaa olla suurentunut ja herkkyys psykoosilääkkeille saattaa olla lisääntynyt. Tämä lisääntynyt herkkyys voi ilmetä sekavuutena, turtuneisuutena, kehon asennon epävakautena ja siitä aiheutuvina toistuvina kaatumisina sekä ekstrapyramidaalioireina.

### Priapismi

Alfareseptoreja salpaavien psykoosilääkkeiden (myös risperidonin) on ilmoitettu aiheuttavan priapismia. Myyntiluvan saamisen jälkeisessä seurannassa myös suun kautta otettavan paliperidonin, joka on risperidonin aktiivinen metaboliitti, on ilmoitettu aiheuttaneen priapismia. Potilasta on kehoitettava hakeutumaan kiireellisesti hoitoon, jos priapismin oireet eivät häviä 4 tunnin kuluessa.



## Kehon lämpötilan säätely

Psykoosilääkkeiden käyttöön on liittynyt häiriöitä elimistön kyvyssä alentaa kehon ydinlämpötilaa. Asianmukaista varovaisuutta suositellaan määrättäessä Xeplion-valmistetta potilaalle, joka altistuu elimistön ydinlämpötilan nousua edistävälle olosuhteille, joita ovat esim. raskas liikunta, altistuminen erittäin korkeille lämpötiloille, samanaikainen lääkitys antikolinergisesti vaikuttavilla lääkevalmisteilla tai altistuminen nestehukalle.

## Laskimoveritulppa

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu laskimoveritulppatapauksia. Psykoosilääkkeillä hoidettavilla potilailla on usein hankittuja laskimotulpan riskitekijöitä, joten kaikki laskimoveritulpan riskitekijät on selvitettävä ennen Xeplion-hoidon aloittamista ja hoidon aikana ja ehkäiseviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä.

## Antiemeettinen vaikutus

Prekliinisissä tutkimuksissa paliperidonilla havaittiin antiemeettistä vaikutusta. Tällainen vaikutus saattaa peittää ihmisellä tiettyjen lääkkeiden yliannoksen tai joidenkin sairauksien, kuten suolitukoksen, Reyen oireyhtymän ja aivokasvaimen, oireet ja löydökset.

## Antotapa

Xeplion-injektion antamista vahingossa verisuoneen on vältettävä tarkoin.

## IFIS-oireyhtymä

Alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavilla lääkevalmisteilla, kuten Xeplion-valmisteella hoitoa saaneilla potilailla on havaittu kaihileikkauksen aikana IFIS-oireyhtymää (intraoperative floppy iris syndrome eli pienen pupillin syndrooman variantti) (ks. kohta 4.8).

IFIS saattaa lisätä silmäkomplikaatoriskiä leikkauksen aikana ja sen jälkeen. Alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavien lääkevalmisteiden käytöstä parhailaan tai aiemmin on kerrottava silmäleikkauksen tekeväälle kirurgille ennen leikkausta. Alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavien lääkkeiden käytön lopettamisen mahdollista hyötyä ennen kaihileikkausta ei ole varmistettu ja se on siten arvioitava psykoosilääkkeen käytön lopettamisesta aiheutuviin riskeihin nähden.

## Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Varovaisuutta on syytä noudattaa määrättäessä Xeplion-valmistetta samanaikaiseen käyttöön QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden, esim. ryhmän IA rytmihäiriölääkkeiden (esim. kinidiinin, disopyramidin) ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden (esim. amiodaronin, sotalolin), joidenkin antihistamiinien, joidenkin muiden psykoosilääkkeiden ja joidenkin malarialääkkeiden (esim. meflokiinin) kanssa. Tämä luettelo on vain suuntaa-antava eikä se ole täydellinen.

## Xeplion-valmisteen mahdolliset vaikutukset muihin lääkkeisiin

Paliperidonin ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkityksellisiä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia sytokromi P-450 -isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa.

Koska paliperidoni vaikuttaa ensisijaisesti keskushermostoon (ks. kohta 4.8), Xeplion-valmistetta on käytettävä varoen yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden (esim. anksiolyytit, useimmat psykoosilääkkeet, unilääkkeet, opiaatit jne.) tai alkoholin kanssa.

Paliperidoni saattaa toimia levodopan ja muiden dopamiiniagonistien vaikutuksen vastavaikuttajana. Jos tämä lääkeyhdistelmä katsotaan välttämättömäksi, etenkin loppuvaiheen Parkinsonin taudin hoidossa, kustakin lääkkeestä on määrättävä pienin tehokas annos.

Koska Xeplion voi aiheuttaa ortostaattista hypotensiota (ks. kohta 4.4), sen käytössä yhdessä muiden ortostaattista hypotensiota mahdollisesti aiheuttavien lääkeaineiden (esim. muut psykoosilääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet) kanssa saatetaan havaita additiivinen vaikutus.

Varovaisuutta suositellaan, jos paliperidonia käytetään yhdistelmänä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään alentavan kouristuskynnystä (fentiatsiinit tai butyrofenonit, trisykliset masennuslääkkeet tai serotoniinin takaisinoton estäjät, tramadoli, meflokiini, jne.).

Paliperidonidepottablettien (12 mg kerran päivässä) käyttö yhdessä valproaattidepottablettien (500–2 000 mg kerran päivässä) kanssa ei vaikuttanut valproaatin vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

Xeplion-valmisteen ja litiumin välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu, mutta farmakokineettisten yhteisvaikutusten esiintyminen ei ole todennäköistä.

#### Muiden lääkkeiden mahdolliset vaikutukset Xeplion-valmisteseen

Tutkimukset *in vitro* osoittavat, että CYP2D6 ja CYP3A4 saattavat osallistua vähäisessä määrin paliperidonin metaboliaan, mutta tutkimuksista *in vitro* ja *in vivo* ei saatu viitteitä siitä, että näillä isoensyymeillä olisi merkittävää osuutta paliperidonin metaboliassa. Kun paliperidonia annettiin suun kautta samanaikaisesti voimakkaan CYP2D6-estäjän, paroksetiinin, kanssa, kliinisesti merkittävää vaikutusta paliperidonin farmakokinetiikkaan ei havaittu.

Suun kautta kerran päivässä annettavan depotmuotoisen paliperidonin samanaikainen käyttö karbamatsepiinin kanssa karbamatsepiiniannoksella 200 mg kahdesti päivässä pienensi paliperidonin keskimääräistä vakaan tilan huippupitoisuutta ( $C_{max}$ ) ja AUC-arvoa noin 37 %. Tämä pieneminen johtui merkittävältä osin paliperidonin munuaispuhdistuman lisääntymisestä 35 %:lla, mikä todennäköisesti johtui karbamatsepiinin munuaisten P-glykoproteiinia indusoivasta vaikutuksesta. Muuttumattomana virtsaan erittyneen vaikuttavan aineen määrän pieni väheneminen viittaa vain vähäiseen vaikutukseen paliperidonin CYP-metaboliaan tai biologiseen hyötyosuuteen karbamatsepiinin samanaikaisen käytön yhteydessä. Suuremmat karbamatsepiiniannokset saattavat pienentää paliperidonin pitoisuutta plasmassa enemmän. Kun karbamatsepiinihoito aloitetaan, Xeplion-annostus on tarkistettava ja annosta on tarvittaessa suurennettava. Kun karbamatsepiinihoito lopetetaan, Xeplion-annostus on myös tarkistettava ja annosta on tarvittaessa pienennettävä.

Kun 12 mg:n paliperidonidepottabletti annettiin suun kautta kerta-annoksena valproaattidepottablettien (kaksi 500 mg:n tablettiä kerran vuorokaudessa) kanssa, paliperidonin huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) ja AUC-arvo suurentivat noin 50 %, todennäköisesti suun kautta tapahtuneen lisääntyneen imeytymisen seurauksena. Koska vaikutusta systeemiseen puhdistumaan ei havaittu, valproaattidepottablettien ja lihakseen annettavien Xeplion-injektioiden välillä ei odoteta esiintyvän kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia. Tätä yhteisvaikutusta ei ole tutkittu Xeplion-valmisteella.

#### Xeplion-valmisteen samanaikainen käyttö risperidonin tai suun kautta otettavan paliperidonin kanssa

Risperidonin pääasiallinen aktiivinen metaboliitti on paliperidoni, joten Xeplion-valmisteen pitkään kestävässä samanaikaisessa käytössä risperidonin tai suun kautta otettavan paliperidonin kanssa on noudatettava varovaisuutta. Xeplion-valmisteen ja muiden psykoosilääkkeiden samanaikaisesta käytöstä on vähän turvallisuutta koskevaa tietoa.

## Xeplion-valmisteen samanaikainen käyttö psykostimulanttien kanssa

Psykostimulanttien (esim. metyyylifenidaatin) käytöstä yhdistelmänä paliperidonin kanssa voi aiheutua ekstrapyramidaalioireita, kun joko toista tai kumpaakin lääkehoitoa muutetaan (ks. kohta 4.4).

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja paliperidonin käytöstä raskaana oleville naisille. Lihakseen injektiona annettu paliperidonipalmitaatti ja suun kautta annettu paliperidoni eivät olleet eläinkokeissa teratogeenisiä, mutta muuntotyypistä lisääntymistoksisuutta havaittiin (ks. kohta 5.3). Paliperidonille kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti. Xeplion-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

#### Imetys

Paliperidoni erittyy rintamaitoon siinä määrin, että hoitoannoksina imettävälle äidille annetusta lääkkeestä aiheutuu todennäköisesti vaikutuksia imettävälle lapselle. Xeplion-valmistetta ei saa käyttää imetysaikana.

#### Hedelmällisyys

Nonkliinisissä tutkimuksissa ei havaittu oleellisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Paliperidonilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, koska keskushermostoon ja näkökykyyn kohdistuvat vaikutukset, kuten sedaatio, uneliaisuus, pyörtyminen, näön sumeneminen, ovat mahdollisia (ks. kohta 4.8). Potilasta on siksi kehotettava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, kunnes hänen yksilöllinen herkkyytensä Xeplion-valmisteelle tiedetään.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat unettomuus, päänsärky, ahdistuneisuus, ylähengitystieinfektio, injektiokohdan reaktio, parkinsonismi, painon nousu, akatisia, agitaatio, sedaatio/uneliaisuus, pahoinvointi, ummetus, huimaus, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, takykardia, vapina, vatsakipu, oksentelu, ripuli, väsymys ja dystonia. Akatisia ja sedaatio/uneliaisuus vaikuttivat olevan annosriippuvaisia vaikutuksia.

#### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Seuraavassa esitetään kaikki paliperidonin käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on arvoitu paliperidonipalmitaattilla tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella. Haittavaikutusten esiintyvyys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset				
	Esiintymistiheys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon <sup>a</sup>
<b>Infektiot</b>		ylähengitystie-infektio, virtsatie-infektio, influenssa	keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, hengitystie-infektio, sinuiitti, kystiitti, korvatulehdus, tonsilliitti, kynsisilsa, selluliitti, ihonalainen absessi	silmätulehdus, akarodermatiitti	
<b>Veri ja imukudos</b>			vähentynyt veren valkosolumäärä, anemia	neutropenia, trombosytopenia, lisääntynyt eosinofiilimäärä	agranulosytoosi
<b>Immuunijärjestelmä</b>			yliherkkyys		anafylaktinen reaktio
<b>Umpieritys</b>		hyperprolaktinemia <sup>b</sup>		antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys, glukoosin esiintyminen virtsassa	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		hyperglykemia, painon nousu, painon lasku, heikentynyt ruokahalu	diabetes mellitus <sup>d</sup> , hyperinsulinemia, lisääntynyt ruokahalu, anoreksia, suurentunut veren triglyseridipitoisuus, suurentunut veren kolesterolipitoisuus	diabeettinen ketoasidoosi, hypoglykemia, polydipsia	vesimyrkytystila
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	unettomuus <sup>c</sup>	agitaatio, masennus, ahdistuneisuus	unihäiriöt, mania, heikentynyt sukupuolivietti, hermostuneisuus, painajaiset	katatonia, sekavuustila, unissakävely, tunnetilojen latistuminen, anorgasmia	unen aikainen syömishäiriö
<b>Hermosto</b>		parkinsonismi <sup>c</sup> , akatisia <sup>c</sup> , sedaatio/uneliaisuus, dystonia <sup>c</sup> , heitehuimaus, pakkoliikkeet <sup>c</sup> , vapina, päänsärky	tardiivi dyskinesia, pyörtyminen, psykomotorinen hyperaktiivisuus, asentohuimaus, keskittymiskyvyn häiriöt, dysartria, makuaistin häiriöt, hypestesia, parestesia	maligni neuroleptioireyhtymä, aivoiskemia, reagoimattomuus ärsykkeisiin, tajunnanmenetys, alentunut tajunnantaso, kouristukset <sup>e</sup> , tasapainon häiriöt, koordinaatiokyvyn häiriöt, pään vapina	diabeettinen kooma

<b>Silmät</b>			näön sumeneminen, sidekalvotulehdus, kuivat silmät	glaukooma, silmien liikehäiriö, silmien pyöritys, valonarkuus, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, silmien verekkyyys	IFIS-oireyhtymä (leikkauksen aikana)
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			kiertohuimaus, tinnitus, korvakipu		
<b>Sydän</b>		takykardia	eteis-kammiokatkos, johtumishäiriö, QT-ajan pidentyminen, posturaalinen ortostaattinen takykardia-syndrooma, bradykardia, poikkeava EKG, sydämentykytys	eteisvärinä, sinusarytmia	
<b>Verisuonisto</b>		Hypertensio	hypotensio, ortostaattinen hypotensio	keuhkoembolia, laskimotromboosi, punastelu	iskemia
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		yskä, nenän tukkoisuus	hengenahdistus, nielun ja kurkunpään kipu, nenäverenvuoto	uniapnea-oireyhtymä, keuhkolaskimoverentungos, hengitysteiden verentungos, hengitysäänen rahinat, hengityksen vinkuminen	hyperventilaatio, aspiraatiokeuhkokuume, dysfonia
<b>Ruoansulatuselimestö</b>		vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ripuli, ruoansulatushäiriöt, hammassärky	epämukava tunne vatsassa, gastroenteriitti, dysfagia, suun kuivuminen, ilmavaivat	haimatulehdus, suolitukos, kielen turpoaminen, ulosteen pidätyskyvyttömyys, fekalooma, huulitulehdus	ileus
<b>Maksa ja sappi</b>		suurentunut transaminaasipitoisuus	suurentunut gammaglutamyylitransferaasipitoisuus, suurentunut maksaentsyymipitoisuus		ikterus
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>			urtikaria, kutina, ihottuma, alopesia, ekseema, kuiva iho, eryteema, akne	lääkeaineihottuma, hyperkeratoosi, seborrooinen ihotulehdus, hilse	Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi, angioedeema, ihon värinmuutos
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		tuki- ja liikuntaelimestön kipu, selkäkipu, nivelkipu	suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus, lihasspasmit, nivelten jäykkyys, lihasheikkous	rabdomyolyyysi, nivelten turpoaminen	asennon poikkeavuudet
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			virtsaerityksen väheneminen, virtsainfektio, virtsainkontaminaatio, virtsainkivyt, virtsainkivyt, virtsainkivyt, virtsainkivyt	virtsaumpi	

<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b>					vastasyntyneen lääkeaine-vieroitusoire-yhtymä (ks. kohta 4.6)
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>		amenorrea	erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö, kuukautishäiriöt <sup>e</sup> , gynekomastia, maidonvuoto, seksuaalinen toimintahäiriö, rintojen kipu	priapismi, epämukava tunne rinnoissa, rintojen turvotus, rintojen suureneminen, erite emättimestä	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		kuume, astenia, väsymys, injektiokohdan reaktiot	kasvojen turvotus, turvotus <sup>e</sup> , kohonnut ruumiinlämpö, poikkeava kävely, rintakipu, epämukava tunne rintakehässä, huonovointisuus, kovettuma	hypotermia, vilunväristykset, jano, lääkevieroitus-oireyhtymä, injektiokohdan absessi, injektiokohdan selluliitti, injektiokohdan kysta, injektiokohdan hematooma	alentunut ruumiinlämpö, injektiokohdan nekroosi, injektiokohdan haavauma
<b>Vammat ja myrkytykset</b>			kaatuminen		

<sup>a</sup> Haittavaikutusten esiintyvyydeksi on määritelty ”tuntematon”, koska niitä ei havaittu paliperidonipalmitaattilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Ne perustuvat joko valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen spontaaniraportointiin, jolloin esiintyvyyttä ei voi määrittää, tai risperidonilla (kaikilla lääkeumuodoilla) tai suun kautta otettavalla paliperidonilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin ja/tai valmisteen markkinoille tulon jälkeisiin raportteihin.

<sup>b</sup> Ks. hyperprolaktinemia alempana.

<sup>c</sup> Ks. ekstrapyramidaalioireet alempana.

<sup>d</sup> Diabetes mellitusta raportoitiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa 0,32 %:lla Xeplion-hoitoa saaneista tutkimuspotilaista verrattuna 0,39 %:n esiintyvyyteen lumeryhmässä. Kokonaisilmaantuvuus kaikissa kliinisissä tutkimuksissa Xeplion-hoitoa saaneilla potilailla oli 0,65 %.

<sup>e</sup> **Unettomuus käsittää:** nukahtamisvaikeudet, katkonaisen unen. **Kouristukset käsittävät:** grand mal -kouristukset. **Turvotus käsittää:** yleistyneen turvotuksen, raajojen turvotuksen, kuoppaturvotuksen. **Kuukautishäiriöt käsittävät:** kuukautisten viivästyminen, epäsäännölliset kuukautiset, harvoin esiintyvät kuukautiset.

## Risperidonivalmisteiden käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset

Paliperidoni on risperidonin aktiivinen metaboliitti, joten näiden yhdisteiden (sekä suun kautta otettavien että injektiona annettavien lääkeumotojen) haittavaikutusprofiilit ovat toistensa kannalta olennaiset.

### Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

#### *Anafylaktinen reaktio*

Markkinoille tulon jälkeen anafylaktisia reaktioita on harvoin raportoitu esiintyneen Xeplion-injektion jälkeen potilailla, jotka ovat aikaisemmin sietäneet suun kautta otettavaa risperidonia tai paliperidonia (ks. kohta 4.4).

#### *Injektiokohdan reaktiot*

Yleisimmin raportoitu injektiokohtaan liittyvä haittavaikutus oli kipu. Suurin osa raportoiduista haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Injektiokohdan kivun esiintymistiheys ja voimakkuus vähenivät VAS-asteikolla (visual analogue scale) tehdyn subjektiivisen arvion perusteella ajan mittaan kaikissa vaiheen 2 ja 3 Xeplion-tutkimuksissa. Hartialihakseen annetut injektiot koettiin hieman kivuliaammiksi kuin vastaavat pakaralihakseen annetut injektiot. Muut injektiokohdan reaktiot olivat pääasiassa lieviä ja niitä olivat kovettuma (yleinen), kutina (melko harvinainen) ja kyhmyt (harvinainen).

### *Ekstrapyramidaalioireet*

Ekstrapyramidaalioireet käsittivät seuraavien termien yhdistetyn analyysin: parkinsonismi (mukaan lukien lisääntynyt syljeneritys, tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys, parkinsonismi, kuolaaminen, hammasratasjäykkyys, hidasliikkeisyys, hypokinesia, kasvojen ilmeettömyys, lihasten kireys, akinesia, niskan jäykkyys, lihasjäykkyys, parkinsonistinen kävely ja epänormaali otsakolmion refleksi, parkinsonistinen lepovapina), akatisia (mukaan lukien akatisia, levottomuus, hyperkinesia ja levottomat jalat -oireyhtymä), dyskinesia (dyskinesia, lihasten nykiminen, koreoatetoosi, atetoosi ja myoklonus), dystonia (mukaan lukien dystonia, lisääntynyt lihasjännitys, torticollis, tahattomat lihassupistukset, lihaskontraktuura, blefarospasmi, silmämunan antero-posteriorinen liike, kielen halvaus, kasvospasmi, laryngospasmi, myotonia, opistotonus, suunielun spasmi, pleurotonus, kielikramppi ja leukalukko) ja vapina. On syytä huomioda, että mukaan on otettu suurempi kirjo oireita, joiden alkuperä ei välttämättä ole ekstrapyramidaalinen.

### *Painon nousu*

150 mg:n aloitusannoksella tehdyssä 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, joiden paino nousi poikkeavasti ( $\geq 7\%$ ), osoittautui annosriippuvaiseksi siten, että esiintyvyyden lumelääkkeen yhteydessä oli 5 % verrattuna 6 %:iin 25 mg:n Xeplion-annoksia saaneessa ryhmässä, 8 %:iin 100 mg:n Xeplion-annoksia saaneessa ryhmässä ja 13 %:iin 150 mg:n Xeplion-annoksia saaneessa ryhmässä.

Pitkäaikaista uusiutumisen estymistä selvittäneen tutkimuksen 33 viikkoa kestäneen avoimen siirtymisvaiheen/ylläpito-vaiheen aikana 12 % Xeplion-hoitoa saaneista potilaista täytti tämän kriteerin (paino nousi  $\geq 7\%$  kaksoissokkoutetusta vaiheesta päätetapahtumaan). Keskimääräinen (keskihajonta) painonmuutos avoimesta lähtötilanteesta oli +0,7 (4,79) kg.

### *Hyperprolaktinemia*

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin Xeplion-valmistetta saaneilla tutkimuspotilailla sukupuolesta riippumatta keskimäärin suurentuneita seerumin prolaktiinipitoisuuksia. Kohonneisiin prolaktiinipitoisuuksiin mahdollisesti viittaavia haittavaikutuksia (esim. amenorreaa, galaktorreaa, kuukautishäiriöitä, gynekomastiaa) raportoitiin kaikkiaan  $< 1\%$ :lla tutkimuspotilaista.

### Luokkavaikutukset

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä saattaa esiintyä QT-ajan pitenemistä, kammioperäisiä rytmihäiriöitä (kammiövärinä, kammioperäistä takykardiaa), äkillinen selittämätön kuolema, sydänpysähdys ja kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes).

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu laskimoveritulppatautia, mukaan lukien keuhkoemboliaa ja syviä laskimoveritulppia (esiintyvyyden tuntematon).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Odotettavissa olevat oireet ja löydökset johtuvat yleensä paliperidonin tunnettujen farmakologisten vaikutusten, kuten uneliaisuuden, sedaation, takykardian, matalan verenpaineen, QT-ajan pitenemisen ja ekstrapyramidaalioireiden, ylikorostumisesta. Suun kautta otetun paliperidonin yliannostuksen yhteydessä potilailla on raportoitu kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) ja kammiövärinä. Akuutin yliannostuksen yhteydessä on pidettävä mielessä mahdollisuus useiden lääkkeiden osallisuudesta.

## Hoito

Hoitotarpeen ja potilaan toipumisen arvioinnissa on otettava huomioon depotmuotoisen lääkevalmisteen luonne ja paliperidonin pitkä puoliintumisaika. Paliperidonille ei ole erityistä vasta-ainetta. Yleisiä elintoimintoja tukevia hoitotoimenpiteitä on käytettävä. Hengitystiet on avattava ja pidettävä avoimina ja riittävä hapensaanti ja ventilaatio on varmistettava.

Verenkiertoelimistön seuranta on aloitettava heti ja sen tulee käsittää jatkuva EKG-seuranta mahdollisten rytmihäiriöiden varalta. Matala verenpaine ja verenkiertokollapsi on hoidettava asianmukaisin hoitotoimenpitein, kuten antamalla nestettä ja/tai sympatomimeettisiä lääkeaineita laskimoon. Jos potilaalla ilmenee vaikea-asteisia ekstrapyramidaalioireita, hänelle on annettava antikolinergistä lääkeainetta. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin hänen toipumiseensa asti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, muut psykoosilääkkeet, ATC-koodi: N05AX13

Xeplion sisältää raseemisen seoksen (+)- ja (-)-paliperidonia.

#### Vaikutusmekanismi

Paliperidoni on monoamiinivaikuttajia selektiivisesti salpaava lääkeaine, jonka farmakologiset ominaisuudet ovat erilaiset perinteisiin neurolepteihin nähden. Paliperidoni sitoutuu voimakkaasti serotonergisiin 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreihin ja dopaminergisiin D<sub>2</sub>-reseptoreihin. Paliperidoni salpaa myös alfa-1-adrenergisiä reseptoreita ja hieman vähäisemmässä määrin H<sub>1</sub>-histaminergisiä ja alfa-2-adrenergisiä reseptoreita. Paliperidonin (+)- ja (-)-enantiomeerien farmakologinen vaikutus on laadullisesti ja määrällisesti samankaltainen.

Paliperidoni ei sitoudu kolinergisiin reseptoreihin. Vaikka paliperidoni onkin voimakas D<sub>2</sub>-reseptoriantagonisti, jonka uskotaan lievittävän skitsofrenian positiivisia oireita, se aiheuttaa vähemmän katalepsiaa ja heikentää motorisia toimintoja vähemmän kuin perinteiset neuroleptit. Vallitseva sentraalinen serotoniiniantagonismi saattaa vähentää paliperidonin taipumusta aiheuttaa ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia.

#### Kliininen teho

##### *Skitsofrenian akuuttihoito*

Xeplion-valmisteen tehoa skitsofrenian akuuttiin hoitoon selvitettiin neljässä lyhytkestoisessa (yhdessä 9 viikkoa ja kolmessa 13 viikkoa kestäneessä) kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa, kiinteällä annostuksella toteutetussa tutkimuksessa aikuisilla sairaalapotilailla, joilla oli akuutti relapsi ja jotka täyttivät skitsofrenian DSM-IV-kriteerit. Kiinteät Xeplion-annokset annettiin näissä tutkimuksissa päivinä 1, 8 ja 36 (9 viikkoa kestänyt tutkimus), ja lisäksi päivänä 64 (13 viikkoa kestäneet tutkimukset). Kun skitsofrenian akuuttina hoitona annettiin Xeplion-valmistetta, suun kautta annettavaa lisälääkitystä psykoosilääkkeillä ei tarvittu. Tehon ensisijaiseksi päätetapahtumaksi oli määritelty PANSS-kokonaispisteiden (Positive and Negative Syndrome Scale) pieneneminen, kuten seuraavassa taulukossa esitetään. PANSS on validoitu moniosainen asteikko, joka koostuu positiivisia oireita, negatiivisia oireita, ajatusten hajanaisuutta, hallitsematonta vihamielisyyttä/kiihtyneisyyttä ja ahdistuneisuutta/masennusta arvioivasta viidestä osiosta. Toimintakykyä arvoitiin PSP-asteikolla (Personal and Social Performance). PSP-asteikko on validoitu asteikko, jossa lääkäri arvioi potilaan omaa ja sosiaalista toimintakykyä neljällä osa-alueella: sosiaalisesti hyödylliset toiminnot (työ ja opiskelu), henkilökohtaiset ja sosiaaliset suhteet, itsestä huolehtiminen sekä häiritsevä ja aggressiivinen käyttäytyminen.



13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa (n = 636) verrattiin kolmea kiinteää Xeplion-annosta (aluksi 150 mg injektiona hartialihakseen, minkä jälkeen kolme annosta joko 25 mg/4 viikkoa, 100 mg/4 viikkoa tai 150 mg/4 viikkoa hartia- tai pakaralihakseen) lumelääkkeeseen, ja kaikki kolme Xeplion-annosta paransivat PANSS-kokonaispisteitä enemmän kuin lumelääke. Tässä tutkimuksessa sekä annos 100 mg/4 viikkoa että annos 150 mg/4 viikkoa, mutta ei annos 25 mg/4 viikkoa, paransivat PSP-pisteitä tilastollisesti enemmän kuin lumelääke. Nämä tulokset tukevat hoidon tehoa hoidon koko keston ajan samoin kuin PANSS-pisteiden paranemista, jotka olivat havaittavissa jo päivänä 4, ja ero lumelääkkeeseen nähden oli selkeä 25 mg:n ja 150 mg:n Xeplion-annoksia saaneissa ryhmissä päivään 8 mennessä.

Muissa tutkimuksissa saatiin tilastollisesti merkitseviä tuloksia Xeplion-valmisteen hyväksi, lukuun ottamatta yhtä tutkimusta ja siinä tutkittua 50 mg:n annosta (ks. seuraava taulukko).

Skitsofreniaoireita mittaavan PANSS-asteikon (Positive and Negative Syndrome Scale) kokonaispisteet – muutos lähtötilanteesta päätetilanteeseen (LOCF-analyysi) tutkimuksissa R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 ja R092670-PSY-3007: Ensisijaisen tehon analyysi					
	Lumelääke	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Keskimuutos (keskihajonta)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
<b>R092670-PSY-3003</b>	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Keskimuutos (keskihajonta)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)	--		0,193	0,019	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Keskimuutos (keskihajonta)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)	--	0,015	0,017	< 0,001	
<b>R092670-SCH-201</b>	n = 66		n = 63	n = 68	
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Keskimuutos (keskihajonta)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)	--		0,001	< 0,0001	

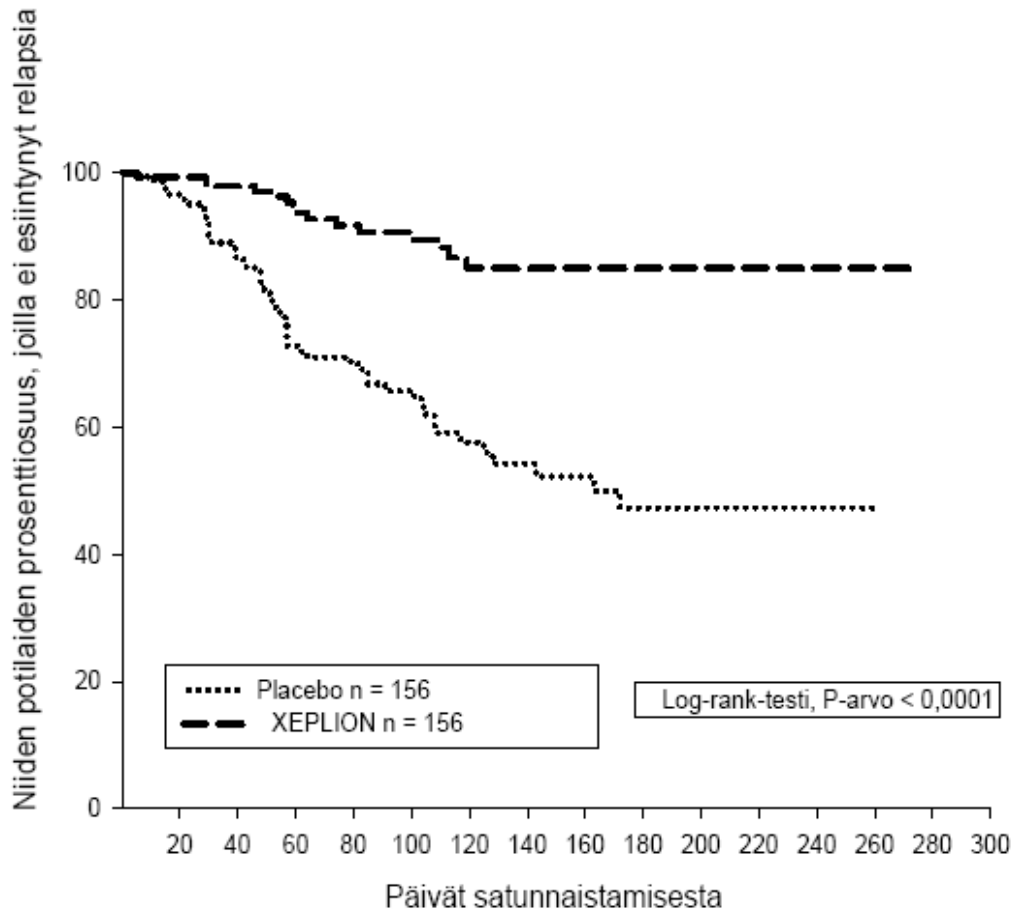
\* Tutkimuksessa R092670-PSY-3007 kaikille Xeplion-hoitoryhmien potilaille annettiin 150 mg:n aloitusannos päivänä 1, minkä jälkeen päätettiin heille annettava hoitoannos.

Huom: Pisteiden negatiivinen muutos osoittaa tilan paranemista.

#### *Oireiden pysyminen hallinnassa ja skitsofrenian relapsin viivästyttäminen*

Xeplion-valmisteen tehoa oireiden pysymiseksi hallinnassa ja skitsofrenian relapsin viivästyttämisessä selvitettiin pitkäkestoisessa kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, joustavalla annostuksella toteutetussa tutkimuksessa 849 aikuisella (ei iäkkäitä) potilaalla, jotka täyttivät skitsofrenian DSM-IV-kriteerit. Tässä tutkimuksessa oli 33 viikon mittainen avoin akuuttihoito- ja tilan vakauttamisjakso, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu jakso relapsin havaitsemiseksi ja 52 viikkoa kestänyt avoin jatkovaihe. Tutkimuksessa annettiin kuukausittain 25 mg:n, 50 mg:n, 75 mg:n ja 100 mg:n Xeplion-annoksia, mutta 75 mg:n annos oli sallittu vain 52 viikkoa kestäneen avoimen jatkovaiheen aikana. Tutkimuspotilaat saivat aluksi Xeplion-valmistetta joustavalla annostuksella (25–

100 mg) 9 viikon pituisen siirtymäjaksos ajan, minkä jälkeen seurasi 24 viikon pituinen ylläpitojakso, jolloin potilaan PANSS-pisteiden oli oltava  $\leq 75$ . Annosmuutokset olivat sallittuja vain ylläpitojakson ensimmäisten 12 viikon ajan. Yhteensä 410 tilaltaan vakaata potilasta satunnaistettiin Xeplion-hoitoon (keskimääräinen kesto 171 päivää [vaihteluväli 1–407 päivää]) tai lumelääkehoitoon (keskimääräinen kesto 105 päivää [vaihteluväli 8–441 päivää]), kunnes heillä esiintyi skitsofreniaoireiden relapsi vaihtelevan pituisen kaksoissokkoutetun jakson aikana. Tutkimus lopetettiin varhaistetusti tehon liittyvien syiden vuoksi, koska Xeplion-hoitoa saaneilla potilailla havaittiin merkitsevästi pidempi aika relapsiin ( $p < 0,0001$ , kuva 1) lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna (riskisuhde = 4,32; 95 %:n luottamusväli: 2,4–7,7).



**Kuva 1:** Kaplan-Meier-kuvaaja ajasta relapsiin – välianalyysi (Intent-to-Treat-välianalyysi)

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Xeplion-valmisteen käytöstä skitsofrenian hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen ja jakautuminen

Paliperidonipalmitaatti on paliperidonin palmitaatiesteriailioliölääke. Koska paliperidonipalmitaatin vesiliukoisuus on hyvin pieni, se liukenee lihakseen annetun injektion jälkeen hitaasti ennen hydrolysoitumista paliperidoniksi ja imeytymistä systeemiseen verenkiertoon. Paliperidonin pitoisuus plasmassa suurenee vähitellen lihakseen annetun kerta-annoksen jälkeen ja saavuttaa suurimman pitoisuuden plasmassa ( $T_{max}$ ) keskimäärin 13 vuorokaudessa. Vaikuttavan aineen vapautuminen alkaa jo päivänä 1 ja jatkuu vähintään 4 kuukauden ajan.

Hartialihakseen kerta-annoksena (25–150 mg) lihaksensisäisesti annetun injektion jälkeen havaittiin keskimäärin 28 % suurempi huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) verrattuna pakaralihakseen annettuun injektioon. Hoidon alussa kaksi hartialihakseen annettavaa injektiota, 150 mg päivänä 1 ja 100 mg päivänä 8, auttavat saavuttamaan terapeutiset pitoisuudet nopeasti. Xeplion-valmisteen vapautumisprofiili ja annostusohjelma ylläpitävät pitoisuuden pitkään terapeutisella tasolla. Xeplion-injektion annon jälkeen paliperidonin kokonaisaltistus oli suhteessa annokseen annoksilla 25–150 mg ja huippupitoisuuden osalta pienempi kuin suhteessa annokseen yli 50 mg:n annoksilla. Vakaan tilan keskimääräinen suurimman ja pienimmän pitoisuuden suhde oli pakaralihakseen annetun 100 mg:n Xeplion-annoksen jälkeen 1,8 ja hartialihakseen annetun annoksen jälkeen 2,2. Paliperidonin keskimääräinen näennäinen puoliintumisaika vaihtelee 25–150 mg:n annoksina annettujen Xeplion-annosten jälkeen 25–49 vuorokauden välillä.

Paliperidonipalmitaatin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on Xeplion-injektion antamisen jälkeen 100 %.

Paliperidonipalmitaatin annon jälkeen paliperidonin (+)- ja (-)-enantiomeerit muuntuvat toisikseen, jolloin (+)- ja (-)-enantiomeerien suhteen AUC-arvo on vakaassa tilassa noin 1,6–1,8.

Plasman proteiineihin sitoutuu 74 % raseemisesta paliperidonista.

#### Biotransformaatio ja eliminaatio

Kun  $^{14}C$ -paliperidonin lääkeaineen välittömästi vapauttavaa lääkemuotoa annettiin suun kautta 1 mg:n kerta-annoksena, annoksesta oli viikon kuluttua erittynyt muuttumattomana aineena virtsaan 59 %, mikä osoittaa, ettei paliperidoni metaboloitu tehokkaasti maksan kautta. Noin 80 % annetusta radioaktiivisuudesta havaittiin virtsasta ja 11 % ulosteista. Neljä metaboliareittiä on tunnistettu *in vivo*, joista jokainen vastasi enintään 6,5 % annoksesta: dealkylaatio, hydroksylaatio, dehydrogenaatio ja bentsisoksatsoliketjun katkaiseminen. Vaikka tutkimukset *in vitro* viittasivatkin siihen, että CYP2D6 ja CYP3A4 osallistuvat paliperidonin metaboliaan, näyttöä ei ole saatu *in vivo*, että näiden isoentsyymien osuus paliperidonin metaboliassa olisi merkittävä. Populaatiofarmakokineettiset analyysit eivät osoittaneet havaittavaa eroa paliperidonin näennäisessä puhdistumassa suun kautta annettavan paliperidonin annon jälkeen CYP2D6-substraatteja nopeasti tai hitaasti metaboloivien henkilöiden välillä. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt tutkimukset *in vitro* osoittivat, ettei paliperidoni estä merkittävästi sytokromi P450 -isoentsyymien, kuten CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ja CYP3A5, kautta metaboloituvien lääkeaineiden metaboliaa.

Tutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, että paliperidoni on P-glykoproteiinin substraatti ja suurina pitoisuuksina P-glykoproteiinin heikko estäjä. Tietoja *in vivo* ei ole eikä tämän kliinistä merkitystä tiedetä.

#### Paliperidonipalmitaattidepotinjektio vs. suun kautta annettava pitkävaikutteinen paliperidoni

Xeplion on kehitetty vapauttamaan paliperidonia kuukauden ajan, mutta suun kautta otettavaa pitkävaikutteista paliperidonia on otettava päivittäin. Xeplion-hoidon aloituksessa (150 mg/100 mg hartialihakseen päivänä 1/päivänä 8) on tarkoitus saavuttaa paliperidonin vakaan tilan pitoisuudet nopeasti, kun hoito aloitetaan ilman suun kautta annettavaa lisälääkitystä.

Xeplion-valmisteen kokonaispitoisuus plasmassa on hoidon alussa yleensä sen altistusvälin puitteissa, joka on havaittu pitkävaikutteista suun kautta otettavaa paliperidonia 6–12 mg:n annoksina käytettäessä. Xeplion-hoidon aloitusannostusta käytettäessä potilaiden altistus säilyy samana kuin 6–12 mg suun kautta otettavaa paliperidonia käytettäessä, myös antoa edeltävien pienimpien pitoisuuksien aikana (päivänä 8 ja päivänä 36). Koska näiden kahden lääkevalmisteen keskimääräisissä farmakokineettisissä ominaisuuksissa on tällaisia eroja, niiden farmakokineettisten ominaisuuksien suorassa vertailussa on oltava varovainen.

### Maksan vajaatoiminta

Paliperidoni ei metaboloidu maksassa huomattavassa määrin. Vaikka Xeplion-valmistetta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child-Pugh-luokka B) potilailla suun kautta annettavalla paliperidonilla tehdyssä tutkimuksessa vapaan paliperidonin pitoisuudet plasmassa olivat samankaltaisia kuin terveillä koehenkilöillä. Paliperidonia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

### Munuaisten vajaatoiminta

Suun kautta kerta-annoksena annettujen 3 mg:n paliperidonidepottablettien ominaisuuksia tutkittiin potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Paliperidonin eliminaatio väheni arvioidun kreatiiniinipuhdistuman pienetessä. Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden paliperidonin kokonaispuhdistuma pieneni keskimäärin 32 % (CrCl = 50 – < 80 ml/min), keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien 64 % (CrCl = 30 – < 50 ml/min) ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien 71 % (CrCl = 10 – < 30 ml/min), mikä vastaa altistuksen suurenemista (AUC<sub>inf</sub>) vastaavasti keskimäärin 1,5-, 2,6- ja 4,8-kertaiseksi terveisiin tutkimuspotilaisiin verrattuna. Koska Xeplion-valmisteen käytöstä lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja farmakokineettisistä simulaatioista on vähän havaintoja (ks. kohta 4.2) suositellaan annoksen pienentämistä.

### Iäkkäät

Populaatiofarmakokineettinen analyysi ei osoittanut farmakokineetikassa ikään liittyviä eroja.

### Painoindeksi (BMI)/paino

Paliperidonipalmitaatileillä tehdyt farmakokineettiset tutkimukset ovat viitanneet jonkin verran (10–20 %) pienempiin paliperidonipitoisuuksiin plasmassa, jos potilas on ylipainoinen tai liikalihava verrattuna normaalipainoisiin potilaisiin (ks. kohta 4.2).

### Rotu

Suun kautta annetulla paliperidonilla toteutetun tutkimuksen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei tullut esiin näyttöä rotuun liittyvistä eroista paliperidonin farmakokineetikassa Xeplion-valmisteen antamisen jälkeen.

### Sukupuoli

Miesten ja naisten välillä ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja.

### Tupakointi

Ihmisen maksaentsyymeillä *in vitro* tehtyjen tutkimusten perusteella paliperidoni ei ole CYP1A2-substraatti eikä tupakoinnin siten oleteta vaikuttavan paliperidonin farmakokineetiikkaan. Tupakoinnin vaikutusta paliperidonin farmakokineetiikkaan ei ole tutkittu Xeplion-valmisteella. Suun kautta otetuista paliperidonidepottableteista saatuihin tietoihin perustuva populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti paliperidonialtistuksen olevan tupakoijilla pienempi kuin tupakoimattomilla. Tällä erolla ei kuitenkaan ole todennäköisesti kliinistä merkitystä.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Rotilla ja koirilla lihakseen injisoidulla paliperidonipalmitaatileillä (kerran kuukaudessa annettava lääkemuo) ja suun kautta annetulla paliperidonilla tehdyt tutkimukset toistettujen paliperidoniantosten toksisuudesta viittasivat pääasiassa farmakologisiin vaikutuksiin, kuten sedaatioon sekä rintarauhasiin ja sukuelimiin kohdistuviin prolaktiinivälitteisiin vaikutuksiin.

Paliperidonipalmitaattilla hoidetuilla eläimillä havaittiin antokohdan lihaksessa tulehdusreaktio. Toisinaan siihen kehittyi märkäpesäke.

Rotilla tehty lisääntymistutkimus toteutettiin suun kautta annettavalla risperidonilla, joka muuntuu huomattavassa määrin paliperidoniksi rotilla ja ihmisellä. Rotilla havaittiin haittavaikutuksia jälkeläisten syntymäpainoon ja eloonjäämiseen. Kun paliperidonipalmitaattia annettiin tiineille rotille lihakseen suurimpiin annoksiin saakka (160 mg/kg/vrk), mikä vastaa 4,1 kertaa ihmisen suurimmasta suositellusta annoksesta 150 mg aiheutuvaa altistusta, ei havaittu sikiötoksisuutta eikä epämuodostumia. Tiineille eläimille annetut muut dopamiiniantagonistit ovat aiheuttaneet haitallisia vaikutuksia jälkeläisten oppimiskykyyn ja motoriseen kehitykseen.

Paliperidonipalmitaatti ja paliperidoni eivät olleet geenitoksisia. Rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa suun kautta annetulla risperidonilla havaittiin aivolisäkkeen adenooman (hiirillä), haiman adenooman (rotilla) ja maitorauhasen adenokarsinooman (molemmilla lajeilla) esiintyvyyden lisääntymistä. Lihakseen annetun paliperidonipalmitaatin karsinogeenisuutta tutkittiin rotalla. Naarasrotilla esiintyi tilastollisesti merkitsevää rintarauhasen adenokarsinoomien lisääntymistä annoksilla 10, 30 ja 60 mg/kg/kuukausi. Urosrotilla todettiin tilastollisesti merkitsevää rintarauhasen adenoomien ja karsinoomien lisääntymistä annoksilla 30 ja 60 mg/kg/kuukausi, joista aiheutuva altistus on 1,2- ja 2,2-kertainen ihmiselle suurimmasta suositellusta annoksesta 150 mg aiheutuvaan altistukseen nähden. Nämä kasvaimet saattavat liittyä pitkäkestoiseen dopamiini-D2-reseptoriantagonismiin ja hyperprolaktinemiaan. Näiden jyrksijöillä todettujen löydösten merkitystä ihmiselle aiheutuvan riskin kannalta ei tiedetä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Polysorbaatti 20  
Polyetyleeniglykoli 4 000  
Sitruunahappomonohydraatti  
Dinatriumvetyfosfaatti, vedetön  
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

#### **25 mg**

0,25 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (syklistä olefiinikopolymeeriä), jossa männän pysäytin, sormituilla varustettu pidätinrenas ja kärkisuojuus (bromobutylikumia) sekä 22 G, 1½" turvaneula (0,72 mm x 38,1 mm) ja 23 G, 1" turvaneula (0,64 mm x 25,4 mm).

#### 50 mg

0,5 ml suspensiota esitötetyssä ruiskussa (syklistä olefiinikopolymeeriä), jossa männän pysäytin, sormituilla varustettu pidätinrenas ja kärkisuojuus (bromobutylikumia) sekä 22 G, 1½" turvaneula (0,72 mm x 38,1 mm) ja 23 G, 1" turvaneula (0,64 mm x 25,4 mm).

#### 75 mg

0,75 ml suspensiota esitötetyssä ruiskussa (syklistä olefiinikopolymeeriä), jossa männän pysäytin, sormituilla varustettu pidätinrenas ja kärkisuojuus (bromobutylikumia) sekä 22 G, 1½" turvaneula (0,72 mm x 38,1 mm) ja 23 G, 1" turvaneula (0,64 mm x 25,4 mm).

#### 100 mg

1 ml suspensiota esitötetyssä ruiskussa (syklistä olefiinikopolymeeriä), jossa männän pysäytin, sormituilla varustettu pidätinrenas ja kärkisuojuus (bromobutylikumia) sekä 22 G, 1½" turvaneula (0,72 mm x 38,1 mm) ja 23 G, 1" turvaneula (0,64 mm x 25,4 mm).

#### 150 mg

1,5 ml suspensiota esitötetyssä ruiskussa (syklistä olefiinikopolymeeriä), jossa männän pysäytin, sormituilla varustettu pidätinrenas ja kärkisuojuus (bromobutylikumia) sekä 22 G, 1½" turvaneula (0,72 mm x 38,1 mm) ja 23 G, 1" turvaneula (0,64 mm x 25,4 mm).

Pakkauskoott:

Pakkaus sisältää 1 esitötetyn ruiskun ja 2 neulaa.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4. maaliskuuta 2011  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. joulukuuta 2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xeplion 150 mg ja Xeplion 100 mg injektioneste, depotsuspensio

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 234 mg paliperidonipalmitaattia 1,5 ml:ssa vastaten 150 mg:aa paliperidonia.

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 156 mg paliperidonipalmitaattia 1 ml:ssa vastaten 100 mg:aa paliperidonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, depotsuspensio.

Suspensio on valkoista tai luonnonvalkoista. Suspension pH on neutraali (noin 7,0).

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Xeplion on tarkoitettu skitsofrenian pitkäaikaishoitoon aikuispotilailla, kun potilaan tila on saatu vakautetuksi paliperidonilla tai risperidonilla.

Xeplion-hoito voidaan aloittaa tietyissä tapauksissa aikuisille skitsofreniapotilaille, ilman ennen hoitoa tapahtuvaa potilaan tilan vakauttamista suun kautta annettavalla lääkityksellä, jos potilas on aiemmin saanut vasteen suun kautta annettuun paliperidoniin tai risperidoniin, potilaan psykoottiset oireet ovat lieviä tai keskivaikeita ja potilas tarvitsee pitkävaikutteisina injektioina annettavaa hoitoa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Xeplion-hoidon suositeltu aloitusannos on 150 mg ensimmäisenä hoitopäivänä (hoitopäivänä 1) ja 100 mg viikon kuluttua (hoitopäivänä 8). Kumpikin annos annetaan hartialihakseen, jotta hoitopitoisuus saavutetaan nopeasti (ks. kohta 5.2). Kolmas annos pitää antaa yhden kuukauden kuluttua toisen aloitusannoksen jälkeen. Suositeltu kuukausittain annettava ylläpitoannos on 75 mg. Osa potilaista saattaa hyötyä pienemmästä tai suuremmasta, 25–150 mg:n suuruisesta, annoksesta potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan. Ylipainoiset tai liikalihavat potilaat saattavat tarvita tämän annosvälin suurimpia annoksia (ks. kohta 5.2). Kuukausittain annettavat ylläpitoannokset voidaan antaa toisen aloitusannoksen jälkeen joko hartia- tai pakaralihakseen.

Ylläpitoannosta voidaan säätää kuukausittain. Annosta muutettaessa on otettava huomioon, että Xeplion on pitkävaikutteinen valmiste (ks. kohta 5.2), joten ylläpitoannosten täysi teho saattaa olla havaittavissa vasta useiden kuukausien kuluttua.

*Siirtyminen suun kautta annetusta paliperidonidepotvalmisteesta tai suun kautta annetusta risperidonista Xeplion-hoitoon*

Xeplion-hoito pitää aloittaa kohdan 4.2 alussa kuvatulla tavalla. Jos potilaan tila on saatu aiemmin vakaaksi paliperidonidepottablettien eri annoksilla, kuukausittaisen Xeplion-ylläpito-hoidon aikana voidaan saavuttaa injektioilla samankaltainen vakaan tilan paliperidonipitoisuus. Seuraavassa esitetään samankaltaisen vakaan tilan pitoisuuden saavuttamiseen tarvittavat Xeplion-ylläpitoannokset:

<b>Samankaltaiseen paliperidonialtistukseen ylläpito-hoidossa tarvittavat paliperidonidepottabletti- ja Xeplion-annokset</b>	
<b>Aiempi paliperidonidepottablettiannos</b>	<b>Xeplion-injektio</b>
3 mg vuorokaudessa	25–50 mg kuukaudessa
6 mg vuorokaudessa	75 mg kuukaudessa
9 mg vuorokaudessa	100 mg kuukaudessa
12 mg vuorokaudessa	150 mg kuukaudessa

Aiempi suun kautta otettava paliperidoni- tai risperidonilääkitys voidaan lopettaa, kun Xeplion-hoito aloitetaan. Joillekin potilaille saattaa olla hyötyä lääkityksen lopettamisesta vähitellen. Joillakin potilailla, jotka siirtyvät suuremmista suun kautta otettavista paliperidoniannoksista (esim. 9–12 mg vuorokaudessa) pakaralihakseen annettaviin Xeplion-injektioihin, voi plasman paliperidonipitoisuus jäädä alhaisemmaksi 6 kuukauden ajan hoidon vaihtamisen jälkeen. Tämän vuoksi voidaan harkita injektioiden antamista vaihtoehtoisesti hartialihakseen ensimmäisten 6 kuukauden ajan.

#### *Siirtyminen risperidonidepotinjektioista Xeplion-hoitoon*

Kun potilas siirtyy Xeplion-hoitoon injektiona annettavasta pitkävaikutteisesta risperidonista, Xeplion-hoito aloitetaan seuraavan suunnitellun injektio-antoajankohtana. Tämän jälkeen Xeplion-hoitoa jatketaan kuukauden välein. Tällöin ei tarvita kohdassa 4.2 kuvattua viikon välein annettavaa aloitusannostusta (hoitopäivinä 1 ja 8 lihakseen annettavia injektioita).

Jos potilaan tila on ollut aiemmin vakaa jollakin eri annoksina annettavista risperidonidepotinjektioista, paliperidonin vastaava vakaa tilan pitoisuus voidaan saavuttaa kuukausittain annettavien Xeplion-ylläpitoannosten aikana seuraavasti:

<b>Risperidonidepotinjektioiden ja Xeplion-injektioiden tarvittava annostus, jolla saavutetaan vastaava paliperidonin vakaa tilan pitoisuus</b>	
<b>Aiempi risperidonidepotinjektioannos</b>	<b>Xeplion-injektio</b>
25 mg kahden viikon välein	50 mg kuukaudessa
37,5 mg kahden viikon välein	75 mg kuukaudessa
50 mg kahden viikon välein	100 mg kuukaudessa

Psykoosilääkitys voidaan lopettaa kyseisen lääkkeen valmisteyhteenvedossa annettujen ohjeiden mukaisesti. Jos Xeplion-hoito lopetetaan, sen pitkäkestoinen vaikutus on otettava huomioon. Lääkityksen tarvetta ekstrapyramidaalioireiden hoitoon on arvioitava säännöllisesti uudelleen.

#### Annoksen unohtuminen

##### *Annoksen unohtumisen välttäminen*

Toinen Xeplion-aloitusannos suositellaan antamaan viikon kuluttua ensimmäisen annoksen jälkeen. Jotta annoksen unohtuminen voidaan välttää, toinen annos voidaan antaa neljä päivää ennen viikon kuluttua (hoitopäivänä 8) olevaa antoajankohtaa tai neljä päivää tämän ajankohdan jälkeen. Kolmas injektio hoidon aloituksen jälkeen sekä sen jälkeen annettavat injektiot suositellaan antamaan samalla tavoin kuukausittain. Jotta kuukausittain annettavan annoksen unohtuminen voidaan välttää, injektio voidaan antaa potilaalle enintään seitsemän päivää ennen kuukausittaista antoajankohtaa tai seitsemän päivää tämän ajankohdan jälkeen.

Jos toisen Xeplion-injektio-antoajankohta (hoitopäivä  $8 \pm 4$  päivää) unohtuu, suositukset hoidon uudelleen aloittamisesta riippuvat siitä, miten pitkä aika potilaan ensimmäisestä injektioista on kulunut.

##### *Toisen aloitusannoksen unohtuminen (< 4 viikkoa ensimmäisestä injektioista)*

Jos ensimmäisestä injektioista on kulunut alle 4 viikkoa, potilaalle on annettava toinen 100 mg:n injektio hartialihakseen mahdollisimman pian. Kolmas, 75 mg:n Xeplion-injektio annetaan joko



hartia- tai pakaralihakseen 5 viikon kuluttua ensimmäisestä injektiosta (riippumatta toisen injektion antoajankohdasta). Tämän jälkeen noudatetaan tavanomaista hoitoaikataulua, jossa potilaan hartia- tai pakaralihakseen annetaan kuukausittain 25–150 mg potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan.

*Toisen aloitusannoksen unohtuminen (4–7 viikkoa ensimmäisestä injektiosta)*

Jos ensimmäisestä Xeplion-injektiosta on kulunut 4–7 viikkoa, hoito aloitetaan uudelleen kahdella 100 mg:n injeksiolla seuraavasti:

1. injektio hartialihakseen mahdollisimman pian
2. toinen injektio hartialihakseen viikkoa myöhemmin
3. noudatetaan tavanomaista hoitoaikataulua, jossa potilaan hartia- tai pakaralihakseen annetaan kuukausittain 25–150 mg potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan.

*Toisen aloitusannoksen unohtuminen (> 7 viikkoa ensimmäisestä injektiosta)*

Jos ensimmäisestä Xeplion-injektiosta on kulunut yli 7 viikkoa, hoito aloitetaan siten kuin Xeplion-hoidon aloittaminen on kuvattu edellä.

*Kuukausittaisen ylläpitoannoksen unohtuminen (1 kuukaudesta 6 viikkoon)*

Xeplion-injektioita annetaan hoidon aloittamisvaiheen jälkeen kerran kuukaudessa. Jos edellisestä injektiosta on kulunut alle 6 viikkoa, aiemmin käyttöön vakiintunut annos on annettava mahdollisimman pian, minkä jälkeen injektioita annetaan kuukauden välein.

*Kuukausittaisen ylläpitoannoksen unohtuminen (> 6 viikosta 6 kuukauteen)*

Jos edellisestä Xeplion-injektiosta on kulunut yli 6 viikkoa, hoitoa suositellaan jatkamaan seuraavasti:

*Potilaan tila on vakaa 25–100 mg:n annoksilla*

1. injektio hartialihakseen mahdollisimman pian annoksella, jolla potilaan tila on aiemmin ollut vakaa
2. toinen injektio hartialihakseen (sama annos) viikon kuluttua (hoitopäivänä 8)
3. noudatetaan tavanomaista kuukausittaista hoitoaikataulua, jossa potilaan hartia- tai pakaralihakseen annetaan 25–150 mg potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan.

*Potilaan tila on vakaa 150 mg:n annoksilla*

1. 100 mg:n annos hartialihakseen mahdollisimman pian
2. toinen 100 mg:n injektio hartialihakseen viikon kuluttua (hoitopäivänä 8)
3. noudatetaan tavanomaista hoitoaikataulua, jossa potilaan hartia- tai pakaralihakseen annetaan kuukausittain 25–150 mg potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan.

*Kuukausittaisen ylläpitoannoksen unohtuminen (> 6 kuukautta)*

Jos edellisestä Xeplion-injektiosta on kulunut yli 6 kuukautta, hoito aloitetaan siten kuin Xeplion-hoidon aloittaminen on kuvattu edellä.

## Erityispotilasryhmät

### *Iäkkäät potilaat*

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiailla potilailla ei ole osoitettu.

Xeplion-injektoiden yleinen suositusannostus iäkkäille potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, on sama kuin nuoremmille potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali. Koska iäkkäiden potilaiden munuaisten toiminta saattaa kuitenkin olla heikentynyt, annosta saattaa olla tarpeen säätää (ks. annostussuosituksot munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille jäljempänä kohdassa *Munuaisten vajaatoiminta*).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Xeplion-valmistetta ei ole tutkittu systemaattisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\geq 50$  –

< 80 ml/min), Xeplion-hoito suositellaan aloittamaan annoksella 100 mg hoitopäivänä 1, ja 75 mg viikon kuluttua. Kumpikin annos annetaan hartialihakseen. Suositeltu kuukausittain annettava ylläpitoannos on 50 mg, mutta se voi vaihdella 25 mg:sta 100 mg:aan potilaan sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan.

Xeplion-hoitoa ei suositella keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) (ks. kohta 4.4).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse suun kautta annettavasta paliperidonista saadun käyttökokemuksen perusteella säätää. Koska paliperidonin käyttöä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoidossa ei ole tutkittu, tämän potilasryhmän hoidossa on oltava varovainen (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Xeplion-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Xeplion on tarkoitettu annettavaksi vain lihakseen. Sitä ei saa antaa minkään muun antoreitin kautta. Valmiste injisoidaan hitaasti syvälle hartia- tai pakaralihakseen. Injektion antaa aina terveydenhuollon ammattilainen. Valmiste annetaan kertainjektiona. Annosta ei saa jakaa useampaan injektioon.

Hoitopäivinä 1 ja 8 annettavat aloitusannokset on annettava hartialihakseen, jotta hoitopitoisuudet saavutetaan nopeasti (ks. kohta 5.2). Toisen aloitusannoksen jälkeen kuukausittain annettavat ylläpitoannokset voidaan antaa joko hartia- tai pakaralihakseen. Antopaikan vaihtamista pakaralihaksesta hartialihakseen (tai päinvastoin) on syytä harkita, jos antopaikassa esiintyy kipua ja potilas kokee antopaikassa esiintyvät epämiellyttävät tuntemukset haittaaviksi (ks. kohta 4.8). Injektiokohtaa suositellaan vaihtelevaan myös vasemman ja oikean puolen välillä (ks. jäljempänä).

Xeplion-valmisteen käyttö- ja käsittelyohjeet, ks. pakkausseloste (Hoitoalan ammattilaisille tarkoitettut tiedot).

#### *Anto hartialihakseen*

Xeplion-hoidon aloitukseen ja ylläpitohoitoon suositeltu neulakoko määräytyy hartialihakseen annettavan injektion yhteydessä potilaan painon mukaan. Jos potilaan paino on  $\geq 90$  kg, neulakooksi suositellaan 1½", 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Jos potilaan paino on < 90 kg, neulakooksi suositellaan 1", 23 G (25,4 mm x 0,64 mm). Hartialihakseen annettavat pistokset on annettava vuorotellen kumpaankin hartialihakseen.

#### *Anto pakaralihakseen*

Kun Xeplion annetaan pakaralihakseen ylläpitohoitona, neulakooksi suositellaan 1½", 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Valmiste injisoidaan pakaralihaksen ylä-ulkoneljännekseen. Pakaralihakseen annettavat pistokset on annettava vuorotellen kumpaankin pakaralihakseen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, risperidonille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Käyttö potilaan akuutin agitaatiotilan tai vaikea-asteisen psykoottisen tilan hoitoon

Xeplion-valmistetta ei saa käyttää akuutin agitaatiotilan tai vaikea-asteisen psykoottisen tilan hoitoon, kun oireet on saatava nopeasti hallintaan.

## QT-aika

Paliperidonihoidon määräämisessä on oltava varovainen, jos potilaan tiedetään sairastavan sydän- ja verisuonitautia tai hänen suvussaan tiedetään esiintyneen aiemmin QT-ajan pitenemistä tai jos valmistetta käytetään samanaikaisesti muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden epäillään aiheuttavan QT-ajan pitenemistä.

## Maligni neuroleptioireyhtymä

Malignia neuroleptioireyhtymää on ilmoitettu paliperidonin käytön yhteydessä. Sen tyypillisiä oireita ovat kuume, lihasjäykkyys, autonomisen hermoston häiriöt, tajunnantason vaihtelut ja kohonnut seerumin kreatiinifosfokinaasipitoisuus. Kliinisenä löydöksenä voi ilmetä lisäksi myoglobinuriaa (rabdomyolyysi) ja munuaisten äkillistä vajaatoimintaa. Jos potilaalle kehittyy maligniin neuroleptioireyhtymään viittaavia oireita tai löydöksiä, paliperidonin käyttö on lopetettava.

## Tardiivi dyskinesia / ekstrapyramidaalioireet

Dopamiinireseptoreita salpaavien lääkkeiden käyttöön on liittynyt tardiivin dyskinesian kehittymistä. Tardiiville dyskinesialle on tyypillistä erityisesti kielen ja/tai kasvojen tahdosta riippumattomat rytmiset liikkeet. Jos potilaalle ilmaantuu tardiivin dyskinesian oireita ja löydöksiä, kaikkien psykoosilääkkeiden, myös paliperidonin, käytön lopettamista on harkittava.

Hoidossa pitää olla varovainen, jos potilas käyttää samanaikaisesti sekä psykostimulantteja (esim. metyyliifenidaattia) että paliperidonia, sillä toista tai kumpaakin lääkehoitoa säädettäessä voi ilmaantua ekstrapyramidaalioireita. Stimulanttihoito suositellaan lopettamaan vähitellen (ks. kohta 4.5).

## Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi

Leukopeniaa, neutropeniaa ja agranulosytoosia on raportoitu Xeplion-valmisteen käytön yhteydessä. Agranulosytoosia on raportoitu hyvin harvoin (< 1/10 000 potilaalla) valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Jos potilaalla on aiemmin ollut kliinisesti merkityksellisesti pieni veren valkosolumäärä tai lääkkeestä aiheutunut leukopenia/neutropenia, potilasta on seurattava muutamien ensimmäisten hoitokuukausien aikana ja Xeplion-hoidon lopettamista on harkittava veren valkosolumäärän kliinisesti merkitykselliseen vähenemiseen viittaavien ensimmäisten oireiden ilmaantuessa, kun potilaalla ei ole muita tällaista aiheuttavia tekijöitä. Jos potilaalla on kliinisesti merkityksellistä neutropeniaa, potilasta on seurattava tarkasti kuumeen ja muiden infektion oireiden löydösten havaitsemiseksi ja hoidettava heti, jos tällaisia oireita tai löydöksiä ilmaantuu. Jos potilaalla on vaikea-asteinen neutropenia (absoluuttinen neutrofiilimäärä < 1 x 10<sup>9</sup>/l), Xeplion-hoito on lopetettava ja veren valkosolumäärää on seurattava potilaan toipumiseen saakka.

## Yliherkkyysoireet

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen anafylaktisia reaktioita on raportoitu harvoin potilailla, jotka ovat aikaisemmin sietäneet suun kautta otettavaa risperidonia tai suun kautta otettavaa paliperidonia (ks. kohdat 4.1 ja 4.8).

Jos yliherkkyysoireita ilmenee, Xeplion-valmisteen käyttö on lopetettava ja aloitettava kliinisesti asianmukaiset yleiset elintoimintoja tukevat hoitotoimenpiteet sekä seurattava potilasta, kunnes oireet ja löydökset häviävät (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

## Hyperglykemia ja diabetes mellitus

Paliperidonihoidon aikana on raportoitu hyperglykemiaa, diabetes mellitusta ja aiemmin puhjenneen diabeteksen pahenemista sekä diabeettista koomaa ja ketoasidoosia. Asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvien ohjeistojen mukaisesti. Xeplion-valmisteella hoitoa saavia potilaita on seurattava hyperglykemian oireiden (esim. polydipsian, polyurian,

polyfagian ja heikotuksen) havaitsemiseksi ja diabetes mellitusta sairastavia potilaita on seurattava säännöllisesti glukoositasapainon heikkenemisen havaitsemiseksi.

### Painon nousu

Xeplion-hoidon yhteydessä on raportoitu huomattavaa painon nousua. Painoa on seurattava säännöllisesti.

### Käyttö potilaille, joilla on prolaktiini-riippuvaisia kasvaimia

Kudosviljelmillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että prolaktiini saattaa stimuloida ihmisen rintarauhaskasvainten solujen kasvua. Vaikka kliinisissä ja epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole vielä osoitettu tällä olevan selvää yhteyttä psykoosilääkkeiden käyttöön, potilaan hoidossa on oltava varovainen, jos tällä on merkitystä potilaan aiempien sairauksien suhteen. Paliperidonihoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla on kasvain, joka saattaa olla prolaktiini-riippuvainen.

### Ortostaattinen hypotensio

Paliperidoni saattaa aiheuttaa joillekin potilaille ortostaattista hypotensiota alfareseptoreja salpaavan vaikutuksensa vuoksi. Kolmesta 6 viikon mittaisesta lumelääkekontrolloidusta suun kautta otettavien paliperidonidepottablettien kiinteällä annostuksella (3 mg, 6 mg, 9 mg ja 12 mg) toteutetusta kliinisestä tutkimuksesta saatujen yhdistettyjen tietojen perusteella 2,5 %:lla paliperidonidepottabletteja saaneista potilaista raportoitiin ortostaattista hypotensiota verrattuna 0,8 %:iin lumelääkehoitoa saaneista. Xeplion-valmistetta on annettava varoen potilaille, joiden tiedetään sairastavan sydän- ja verisuonitautia (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti tai iskemia, johtumishäiriöt), aivoverenkiertosairautta tai jos potilaalla on matalalle verenpaineelle altistava tila (esim. nestehukka ja hypovolemia).

### Kouristuskohtaukset

Xeplion-hoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia tai muu kouristuskynnystä mahdollisesti alentava tila.

### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden plasman paliperidonipitoisuudet ovat suurentuneet, joten lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta suositellaan säätämään. Xeplion-hoitoa ei suositella keskivaiketta tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista (Child-Pugh-luokka C) ei ole tietoja. Varovaisuutta suositellaan, jos paliperidonia annetaan tälle potilasryhmälle.

### Iäkkäät dementiapotilaat

Xeplion-valmistetta ei ole tutkittu iäkkäillä dementiapotilailla. Xeplion-hoidossa on oltava varovainen, jos iäkkäällä dementiapotilaalla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Jäljempänä mainitun risperidonista saadun käyttökokemuksen katsotaan soveltuvan myös paliperidoniin.

### *Kokonaiskuolleisuus*

Meta-analyysi 17 kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta osoitti, että muilla atyyppisillä psykoosilääkkeillä, kuten risperidonilla, aripipratsolilla, olantsapiinilla ja ketiapiinilla, hoidettujen iäkkäiden dementiapotilaiden kuolleisuusriski oli suurentunut lumelääkehoitoon verrattuna.

Risperidonihoidon saaneiden potilaiden kuolleisuus oli 4 % verrattuna 3,1 %:iin lumelääkettä saaneista.

#### *Aivoverenkiertoon kohdistuvat haittavaikutukset*

Joidenkin atyyppisten psykoosilääkkeiden, kuten risperidonin, aripipratsolin ja olantsapiinin, on satunnaistetuissa, lumekontrolloiduissa dementiapotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittu lisäävän aivoverenkiertoon kohdistuvien haittavaikutusten riskin noin kolminkertaiseksi. Lisääntyneen riskin mekanismeja ei tunneta.

#### Parkinsonin tauti ja Lewyn kappale -dementia

Lääkärin on punnittava riskejä hyötyihin nähden määrätessään Xeplion-hoidon Parkinsonin tautia tai Lewyn kappale -dementiaa sairastaville, koska kummallakin potilasryhmällä malignin neuroleptioireyhtymän riski saattaa olla suurentunut ja herkkyys psykoosilääkkeille saattaa olla lisääntynyt. Tämä lisääntynyt herkkyys voi ilmetä sekavuutena, turtuneisuutena, kehon asennon epävakaana ja siitä aiheutuvina toistuvina kaatumisina sekä ekstrapyramidaalioireina.

#### Priapismi

Alfareseptoreja salpaavien psykoosilääkkeiden (myös risperidonin) on ilmoitettu aiheuttavan priapismia. Myyntiluvan saamisen jälkeisessä seurannassa myös suun kautta otettavan paliperidonin, joka on risperidonin aktiivinen metaboliitti, on ilmoitettu aiheuttaneen priapismia. Potilasta on kehoitettava hakeutumaan kiireellisesti hoitoon, jos priapismin oireet eivät häviä 4 tunnin kuluessa.

#### Kehon lämpötilan säätely

Psykoosilääkkeiden käyttöön on liittynyt häiriöitä elimistön kyvyssä alentaa kehon ydinlämpötilaa. Asianmukaista varovaisuutta suositellaan määrättäessä Xeplion-valmistetta potilaalle, joka altistuu elimistön ydinlämpötilan nousua edistävillä olosuhteilla, joita ovat esim. raskas liikunta, altistuminen erittäin korkeille lämpötiloille, samanaikainen lääkitys antikolinergisesti vaikuttavilla lääkevalmisteilla tai altistuminen nestehukalle.

#### Laskimoveritulppa

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu laskimoveritulppatapauksia. Psykoosilääkkeillä hoidettavilla potilailla on usein hankittuja laskimotulpan riskitekijöitä, joten kaikki laskimoveritulpan riskitekijät on selvitettävä ennen Xeplion-hoidon aloittamista ja hoidon aikana ja ehkäiseviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä.

#### Antiemeettinen vaikutus

Prekliinisissä tutkimuksissa paliperidonilla havaittiin antiemeettistä vaikutusta. Tällainen vaikutus saattaa peittää ihmisellä tiettyjen lääkkeiden yliannoksen tai joidenkin sairauksien, kuten suolitukoksen, Reyen oireyhtymän ja aivokasvaimen, oireet ja löydökset.

#### Antotapa

Xeplion-injektion antamista vahingossa verisuoneen on vältettävä tarkoin.

#### IFIS-oireyhtymä

Alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavilla lääkevalmisteilla, kuten Xeplion-valmisteella hoitoa saaneilla potilailla on havaittu kaihileikkauksen aikana IFIS-oireyhtymää (intraoperative floppy iris syndrome eli pienen pupillin syndrooman variantti) (ks. kohta 4.8).

IFIS saattaa lisätä silmäkomplikaatoriskiä leikkauksen aikana ja sen jälkeen. Alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavien lääkevalmisteiden käytöstä parhaillaan tai aiemmin on kerrottava

silmäleikkauksen tekävälle kirurgille ennen leikkausta. Alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavien lääkkeiden käytön lopettamisen mahdollista hyötyä ennen kaihileikkausta ei ole varmistettu ja se on siten arvioitava psykoosilääkkeen käytön lopettamisesta aiheutuviin riskeihin nähden.

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Varovaisuutta on syytä noudattaa määrättäessä Xeplion-valmistetta samanaikaiseen käyttöön QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden, esim. ryhmän IA rytmihäiriölääkkeiden (esim. kinidiinin, disopyramidin) ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden (esim. amiodaronin, sotalolin), joidenkin antihistamiinien, joidenkin muiden psykoosilääkkeiden ja joidenkin malarialääkkeiden (esim. meflokiinin) kanssa. Tämä luettelo on vain suuntaa-antava eikä se ole täydellinen.

#### Xeplion-valmisteen mahdolliset vaikutukset muihin lääkkeisiin

Paliperidonin ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkityksellisiä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia sytokromi P-450 -isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa.

Koska paliperidoni vaikuttaa ensisijaisesti keskushermostoon (ks. kohta 4.8), Xeplion-valmistetta on käytettävä varoen yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden (esim. anksiolyytit, useimmat psykoosilääkkeet, unilääkkeet, opiaatit jne.) tai alkoholin kanssa.

Paliperidoni saattaa toimia levodopan ja muiden dopamiiniagonistien vaikutuksen vastavaikuttajana. Jos tämä lääkeyhdistelmä katsotaan välttämättömäksi, etenkin loppuvaiheen Parkinsonin taudin hoidossa, kustakin lääkkeestä on määrättävä pienin tehokas annos.

Koska Xeplion voi aiheuttaa ortostaattista hypotensiota (ks. kohta 4.4), sen käytössä yhdessä muiden ortostaattista hypotensiota mahdollisesti aiheuttavien lääkeaineiden (esim. muut psykoosilääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet) kanssa saatetaan havaita additiivinen vaikutus.

Varovaisuutta suositellaan, jos paliperidonia käytetään yhdistelmänä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään alentavan kouristuskynnystä (fentiatsiinit tai butyrofenonit, trisykliset masennuslääkkeet tai serotoniinin takaisinoton estäjät, tramadoli, meflokiini, jne.).

Paliperidonidepottablettien (12 mg kerran päivässä) käyttö yhdessä valproaattidepottablettien (500–2 000 mg kerran päivässä) kanssa ei vaikuttanut valproaatin vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

Xeplion-valmisteen ja litiumin välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu, mutta farmakokineettisten yhteisvaikutusten esiintyminen ei ole todennäköistä.

#### Muiden lääkkeiden mahdolliset vaikutukset Xeplion-valmisteeseen

Tutkimukset *in vitro* osoittavat, että CYP2D6 ja CYP3A4 saattavat osallistua vähäisessä määrin paliperidonin metaboliaan, mutta tutkimuksista *in vitro* ja *in vivo* ei saatu viitteitä siitä, että näillä isoentsyymeillä olisi merkittävää osuutta paliperidonin metaboliassa. Kun paliperidonia annettiin suun kautta samanaikaisesti voimakkaan CYP2D6-estäjän, paroksetiinin, kanssa, kliinisesti merkittävää vaikutusta paliperidonin farmakokinetiikkaan ei havaittu.

Suun kautta kerran päivässä annettavan depotmuotoisen paliperidonin samanaikainen käyttö karbamatsepiinin kanssa karbamatsepiiniannoksella 200 mg kahdesti päivässä pienensi paliperidonin keskimääräistä vakaan tilan huippupitoisuutta ( $C_{max}$ ) ja AUC-arvoa noin 37 %. Tämä pieneminen johtui merkittävältä osin paliperidonin munuaispuhdistuman lisääntymisestä 35 %:lla, mikä todennäköisesti johtui karbamatsepiinin munuaisten P-glykoproteiinia indusoivasta vaikutuksesta.

Muuttumattomana virtsaan erittyneen vaikuttavan aineen määrän pieni väheneminen viittaa vain vähäiseen vaikutukseen paliperidonin CYP-metaboliaan tai biologiseen hyötyosuuteen karbamatsepiinin samanaikaisen käytön yhteydessä. Suuremmat karbamatsepiiniannokset saattavat pienentää paliperidonin pitoisuutta plasmassa enemmän. Kun karbamatsepiinihoito aloitetaan, Xeplion-annostus on tarkistettava ja annosta on tarvittaessa suurennettava. Kun karbamatsepiinihoito lopetetaan, Xeplion-annostus on myös tarkistettava ja annosta on tarvittaessa pienennettävä.

Kun 12 mg:n paliperidonidepottabletti annettiin suun kautta kerta-annoksena valproaattidepottablettien (kaksi 500 mg:n tablettiä kerran vuorokaudessa) kanssa, paliperidonin huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) ja AUC-arvo suurensivat noin 50 %, todennäköisesti suun kautta tapahtuneen lisääntyneen imeytymisen seurauksena. Koska vaikutusta systeemiseen puhdistumaan ei havaittu, valproaattidepottablettien ja lihakseen annettavien Xeplion-injektioiden välillä ei odoteta esiintyvän kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia. Tätä yhteisvaikutusta ei ole tutkittu Xeplion-valmisteella.

#### Xeplion-valmisteen samanaikainen käyttö risperidonin tai suun kautta otettavan paliperidonin kanssa

Risperidonin pääasiallinen aktiivinen metaboliitti on paliperidoni, joten Xeplion-valmisteen pitkään kestävässä samanaikaisessa käytössä risperidonin tai suun kautta otettavan paliperidonin kanssa on noudatettava varovaisuutta. Xeplion-valmisteen ja muiden psykoosilääkkeiden samanaikaisesta käytöstä on vähän turvallisuutta koskevaa tietoa.

#### Xeplion-valmisteen samanaikainen käyttö psykostimulanttien kanssa

Psykostimulanttien (esim. metyyliifenidaatin) käytöstä yhdistelmänä paliperidonin kanssa voi aiheutua ekstrapyramidaalioireita, kun joko toista tai kumpaakin lääkehoitoa muutetaan (ks. kohta 4.4).

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja paliperidonin käytöstä raskaana oleville naisille. Lihakseen injektiona annettu paliperidonipalmitaatti ja suun kautta annettu paliperidoni eivät olleet eläinkokeissa teratogeenisiä, mutta muuntotyypistä lisääntymistoksisuutta havaittiin (ks. kohta 5.3). Paliperidonille kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti. Xeplion-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

#### Imetys

Paliperidoni erittyy rintamaitoon siinä määrin, että hoitoannoksina imettävälle äidille annetusta lääkkeestä aiheutuu todennäköisesti vaikutuksia imettävälle lapselle. Xeplion-valmistetta ei saa käyttää imetysaikana.

#### Hedelmällisyys

Nonkliinisissä tutkimuksissa ei havaittu oleellisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Paliperidonilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, koska keskushermostoon ja näkökykyyn kohdistuvat vaikutukset, kuten sedaatio, uneliaisuus, pyörtyminen, näön sumeneminen, ovat mahdollisia (ks. kohta 4.8). Potilasta on siksi kehotettava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, kunnes hänen yksilöllinen herkkyytensä Xeplion-valmisteelle tiedetään.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat unettomuus, päänsärky, ahdistuneisuus, ylähengitystieinfektio, injektiokohdan reaktio, parkinsonismi, painon nousu, akatisia, agitaatio, sedaatio/uneliaisuus, pahoinvointi, ummetus, huimaus, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, takykardia, vapina, vatsakipu, oksentelu, ripuli, väsymys ja dystonia. Akatisia ja sedaatio/uneliaisuus vaikuttivat olevan annosriippuvaisia vaikutuksia.

### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Seuraavassa esitetään kaikki paliperidonin käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on arvoitu paliperidonipalmitaattilla tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella. Haittavaikutusten esiintyvyys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset				
	Esiintymistiheys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon <sup>a</sup>
<b>Infektiot</b>		ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio, influenssa	keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, hengitystieinfektio, sinuiitti, kystiitti, korvatulehdus, tonsilliitti, kynsisilja, selluliitti, ihonalainen absessi	silmätulehdus, akarodermatiitti	
<b>Veri ja imukudos</b>			vähentynyt veren valkosolumäärä, anemia	neutropenia, trombosytopenia, lisääntynyt eosinofiilimäärä	agranulosytoosi
<b>Immuunijärjestelmä</b>			yliherkkyys		anafylaktinen reaktio
<b>Umpieritys</b>		hyperprolaktinemia <sup>b</sup>		antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys, glukoosin esiintyminen virtsassa	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		hyperglykemia, painon nousu, painon lasku, heikentynyt ruokahalu	diabetes mellitus <sup>d</sup> , hyperinsulinemia, lisääntynyt ruokahalu, anoreksia, suurentunut veren triglyseridipitoisuus, suurentunut veren kolesteroli-pitoisuus	diabeettinen ketoasidoosi, hypoglykemia, polydipsia	vesimyrkytystila
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	unettomuus <sup>c</sup>	agitaatio, masennus, ahdistuneisuus	unihäiriöt, mania, heikentynyt sukupuolivietti, hermostuneisuus, painajaiset	katatonia, sekavuustila, unissakävely, tunnetilojen latistuminen, anorgasmia	unen aikainen syömishäiriö



<b>Hermosto</b>		parkinsonismi <sup>c</sup> , akatisia <sup>c</sup> , sedaatio/uneliaisuus, dystonia <sup>c</sup> , heitehuimaus, pakkoliikkeet <sup>c</sup> , vapina, päänsärky	tardiivi dyskinesia, pyörtyminen, psykomotorinen hyperaktiivisuus, asentohuimaus, keskittymiskyvyn häiriöt, dysartria, makuaistin häiriöt, hypestesia, parestesia	maligni neurolepti-oireyhtymä, aivoiskemia, reagoimattomuus ärsykkeisiin, tajunnanmenetys, alentunut tajunnantaso, kouristukset <sup>e</sup> , tasapainon häiriöt, koordinaatiokyvyn häiriöt, pään vapina	diabeettinen kooma
<b>Silmät</b>			näön sumeneminen, sidekalvotulehdus, kuivat silmät	glaukooma, silmien liikehäiriö, silmien pyöritys, valonarkuus, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, silmien verekkyyks	IFIS-oireyhtymä (leikkauksen aikana)
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			kiertohuimaus, tinnitus, korvakuipu		
<b>Sydän</b>		takykardia	eteis-kammiokatkos, johtumishäiriö, QT-ajan pidentyminen, posturaalinen ortostaattinen takykardia-syndrooma, bradykardia, poikkeava EKG, sydämentykytys	eteisvärinä, sinusarytmia	
<b>Verisuonisto</b>		hypertensio	hypotensio, ortostaattinen hypotensio	keuhkoembolia, laskimotromboosi, punastelu	iskemia
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		yskä, nenän tukkoisuus	hengenahdistus, nielun ja kurkunpään kipu, nenäverenvuoto	uniapnea-oireyhtymä, keuhkolaskimoverentungos, hengitysteiden verentungos, hengitysäänen rahinat, hengityksen vinkuminen	hyperventilaatio, aspiraatiokeuhkokuume, dysfonia
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>		vatsakuipu, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ripuli, ruoansulatushäiriöt, hammassärky	epämukava tunne vatsassa, gastroenteriitti, dysfagia, suun kuivuminen, ilmavaivat	haimatulehdus, suolitukos, kielen turpoaminen, ulosteen pidätyskyvyttömyys, fekalooma, huulitulehdus	ileus
<b>Maksa ja sappi</b>		suurentunut transaminaasipitoisuus	suurentunut gammaglutamylitransferaasipitoisuus, suurentunut maksaentsyymipitoisuus		ikterus

<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>			urtikaria, kutina, ihottuma, alopesia, ekseema, kuiva iho, eryteema, akne	lääkeaine-ihottuma, hyperkeratoosi, seborrooinen ihotulehdus, hilse	Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi, angioedeema, ihon värinmuutos
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		tuki- ja liikunta-elimistön kipu, selkäkipu, nivelkipu	suurentunut veren kreatiini-fosfokinaasipitoisuus, lihasspasmit, nivelten jäykkyys, lihasheikkous	rabdomyolyyysi, nivelten turpoaminen	asennon poikkeavuudet
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			virtsan karkailu, pollakisuria, dysuria	virtsaumpi	
<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b>					vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>		amenorrea	erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö, kuukautishäiriöt <sup>e</sup> , gynekomastia, maidonvuoto, seksuaalinen toimintahäiriö, rintojen kipu	priapismi, epämukava tunne rinnoissa, rintojen turvotus, rintojen suureneminen, erite emättimestä	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		kuume, astenia, väsymys, injektio kohdan reaktiot	kasvojen turvotus, turvotus <sup>e</sup> , kohonnut ruumiinlämpö, poikkeava kävely, rintakipu, epämukava tunne rintakehässä, huonovointisuus, kovettuma	hypotermia, vilunväristykset, jano, lääkevieroitusoireyhtymä, injektio kohdan absessi, injektio kohdan selluliitti, injektio kohdan kysta, injektio kohdan hematooma	alentunut ruumiinlämpö, injektio kohdan nekroosi, injektio kohdan haavauma
<b>Vammat ja myrkytykset</b>			kaatuminen		

<sup>a</sup> Haittavaikutusten esiintyvyydeksi todettiin ”tuntematon”, koska niitä ei havaittu paliperidonipalmitaattilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Ne perustuvat joko valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen spontaaniraportointiin, jolloin esiintyvyyttä ei voi määrittää, tai risperidonilla (kaikilla lääke muodoilla) tai suun kautta otettavalla paliperidonilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin ja/tai valmisteen markkinoille tulon jälkeisiin raportteihin.

<sup>b</sup> Ks. hyperprolaktinemia alempana.

<sup>c</sup> Ks. ekstrapyramidaalioireet alempana.

<sup>d</sup> Diabetes mellitusta raportoitiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa 0,32 %:lla Xeplion-hoitoa saaneista tutkimuspotilaista verrattuna 0,39 %:n esiintyvyyteen lumeryhmässä. Kokonaisilmaantuvuus kaikissa kliinisissä tutkimuksissa Xeplion-hoitoa saaneilla potilailla oli 0,65 %.

<sup>e</sup> **Unettomuus käsittää:** nukahtamisvaikeudet, katkonaisen unen. **Kouristukset käsittävät:** grand mal -kouristukset.

**Turvotus käsittää:** yleistyneen turvotuksen, raajojen turvotuksen, kuoppaturvotuksen. **Kuukautishäiriöt käsittävät:** kuukautisten viivästyminen, epäsäännölliset kuukautiset, harvoin esiintyvät kuukautiset.

### Risperidonivalmisteiden käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset

Paliperidoni on risperidonin aktiivinen metaboliitti, joten näiden yhdisteiden (sekä suun kautta otettavien että injektiona annettavien lääke muotojen) haittavaikutusprofiilit ovat toistensa kannalta olennaiset.

## Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

### *Anafylaktinen reaktio*

Markkinoille tulon jälkeen anafylaktisia reaktioita on harvoin raportoitu esiintyneen Xeplion-injektion jälkeen potilailla, jotka ovat aikaisemmin sietäneet suun kautta otettavaa risperidonia tai paliperidonia (ks. kohta 4.4).

### *Injektiokohdan reaktiot*

Yleisimmin raportoitu injektiokohtaan liittyvä haittavaikutus oli kipu. Suurin osa raportoiduista haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Injektiokohdan kivun esiintymistiheys ja voimakkuus vähenivät VAS-asteikolla (visual analogue scale) tehdyn subjektiivisen arvion perusteella ajan mittaan kaikissa vaiheen 2 ja 3 Xeplion-tutkimuksissa. Hartialihakseen annetut injektiot koettiin hieman kivuliaammiksi kuin vastaavat pakaralihakseen annetut injektiot. Muut injektio kohdan reaktiot olivat pääasiassa lieviä ja niitä olivat kovettuma (yleinen), kutina (melko harvinainen) ja kyhmyt (harvinainen).

### *Ekstrapyramidaalioireet*

Ekstrapyramidaalioireet käsittivät seuraavien termien yhdistetyn analyysin: parkinsonismi (mukaan lukien lisääntynyt syljeneritys, tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys, parkinsonismi, kuolaaminen, hammasratasjäykkyys, hidasliikkeisyys, hypokinesia, kasvojen ilmeettömyys, lihasten kireys, akinesia, niskan jäykkyys, lihasjäykkyys, parkinsonistinen kävely ja epänormaali otsakolmion refleksi, parkinsonistinen lepovapina), akatisia (mukaan lukien akatisia, levottomuus, hyperkinesia ja levottomat jalat -oireyhtymä), dyskinesia (dyskinesia, lihasten nykiminen, koreoatetoosi, atetoosi ja myoklonus), dystonia (mukaan lukien dystonia, lisääntynyt lihasjänteys, torticollis, tahattomat lihassupistukset, lihaskontraktuura, blefarospasmi, silmämunan antero-posteriorinen liike, kielen halvaus, kasvospasmi, laryngospasmi, myotonia, opistotonus, suunielun spasmi, pleurotonus, kielikramppi ja leukalukko) ja vapina. On syytä huomioida, että mukaan on otettu suurempi kirjo oireita, joiden alkuperä ei välttämättä ole ekstrapyramidaalinen.

### *Painon nousu*

150 mg:n aloitusannoksella tehdyssä 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, joiden paino nousi poikkeavasti ( $\geq 7\%$ ), osoittautui annosriippuvaiseksi siten, että esiintyvyys lumelääkkeen yhteydessä oli 5 % verrattuna 6 %:iin 25 mg:n Xeplion-annoksia saaneessa ryhmässä, 8 %:iin 100 mg:n Xeplion-annoksia saaneessa ryhmässä ja 13 %:iin 150 mg:n Xeplion-annoksia saaneessa ryhmässä.

Pitkäaikaista uusiutumisen estymistä selvittäneen tutkimuksen 33 viikkoa kestäneen avoimen siirtymisvaiheen/ylläpito vaiheen aikana 12 % Xeplion-hoitoa saaneista potilaista täytti tämän kriteerin (paino nousi  $\geq 7\%$  kaksoissokkoutetusta vaiheesta päätetapahtumaan). Keskimääräinen (keskihajonta) painonmuutos avoimesta lähtötilanteesta oli +0,7 (4,79) kg.

### *Hyperprolaktinemia*

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin Xeplion-valmistetta saaneilla tutkimuspotilailla sukupuolesta riippumatta keskimäärin suurentuneita seerumin prolaktiinipitoisuuksia. Kohonneisiin prolaktiinipitoisuuksiin mahdollisesti viittaavia haittavaikutuksia (esim. amenorreaa, galaktorreaa, kuukautishäiriöitä, gynekomastiaa) raportoitiin kaikkiaan  $< 1\%$ :lla tutkimuspotilaista.

## Luokkavaikutukset

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä saattaa esiintyä QT-ajan pitenemistä, kammioperäisiä rytmihäiriöitä (kammiovärinää, kammioperäistä takykardiaa), äkillinen selittämätön kuolema, sydänpysähdys ja kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes).

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu laskimoveritulppatapauksia, mukaan lukien keuhkoemboliaa ja syviä laskimoveritulppia (esiintyvyys tuntematon).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Odotettavissa olevat oireet ja löydökset johtuvat yleensä paliperidonin tunnettujen farmakologisten vaikutusten, kuten uneliaisuuden, sedaation, takykardian, matalan verenpaineen, QT-ajan pitenemisen ja ekstrapyramidaalioireiden, ylikorostumisesta. Suun kautta otetun paliperidonin yliannostuksen yhteydessä potilailla on raportoitu kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) ja kammioväriä. Akuutin yliannostuksen yhteydessä on pidettävä mielessä mahdollisuus useiden lääkkeiden osallisuudesta.

### Hoito

Hoitotarpeen ja potilaan toipumisen arvioinnissa on otettava huomioon depotmuotoisen lääkevalmisteen luonne ja paliperidonin pitkä puoliintumisaika. Paliperidonille ei ole erityistä vasta-ainetta. Yleisiä elintoimintoja tukevia hoitotoimenpiteitä on käytettävä. Hengitystiet on avattava ja pidettävä avoimina ja riittävä hapensaanti ja ventilaatio on varmistettava.

Verenkiertoelimistön seuranta on aloitettava heti ja sen tulee käsittää jatkuva EKG-seuranta mahdollisten rytmihäiriöiden varalta. Matala verenpaine ja verenkiertokollapsi on hoidettava asianmukaisin hoitotoimenpitein, kuten antamalla nestettä ja/tai sympatomimeettisiä lääkeaineita laskimoon. Jos potilaalla ilmenee vaikea-asteisia ekstrapyramidaalioireita, hänelle on annettava antikolinergistä lääkeainetta. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin hänen toipumiseensa asti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, muut psykoosilääkkeet, ATC-koodi: N05AX13

Xeplion sisältää raseemisen seoksen (+)- ja (-)-paliperidonia.

### Vaikutusmekanismi

Paliperidoni on monoamiini-vaikutuksia selektiivisesti salpaava lääkeaine, jonka farmakologiset ominaisuudet ovat erilaiset perinteisiin neurolepteihin nähden. Paliperidoni sitoutuu voimakkaasti serotonergisiin 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreihin ja dopaminergisiin D<sub>2</sub>-reseptoreihin. Paliperidoni salpaa myös alfa-1-adrenergisiä reseptoreita ja hieman vähäisemmässä määrin H<sub>1</sub>-histaminergisiä ja alfa-2-adrenergisiä reseptoreita. Paliperidonin (+)- ja (-)-enantiomeerien farmakologinen vaikutus on laadullisesti ja määrällisesti samankaltainen.

Paliperidoni ei sitoudu kolinergisiin reseptoreihin. Vaikka paliperidoni onkin voimakas D<sub>2</sub>-reseptoriantagonisti, jonka uskotaan lievittävän skitsofrenian positiivisia oireita, se aiheuttaa vähemmän katalepsiaa ja heikentää motorisia toimintoja vähemmän kuin perinteiset neuroleptit. Vallitseva sentraalinen serotoniini-antagonismi saattaa vähentää paliperidonin taipumusta aiheuttaa ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia.

## Kliininen teho

### *Skitsofrenian akuuttihoito*

Xeplion-valmisteen tehoa skitsofrenian akuuttiin hoitoon selvitettiin neljässä lyhytkestoisessa (yhdessä 9 viikkoa ja kolmessa 13 viikkoa kestäneessä) kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa, kiinteällä annostuksella toteutetussa tutkimuksessa aikuisilla sairaalapotilailla, joilla oli akuutti relapsi ja jotka täyttivät skitsofrenian DSM-IV-kriteerit. Kiinteät Xeplion-annokset annettiin näissä tutkimuksissa päivinä 1, 8 ja 36 (9 viikkoa kestänyt tutkimus), ja lisäksi päivänä 64 (13 viikkoa kestäneet tutkimukset). Kun skitsofrenian akuuttina hoitona annettiin Xeplion-valmistetta, suun kautta annettavaa lisälääkitystä psykoosilääkkeillä ei tarvittu. Tehon ensisijaiseksi päätetapahtumaksi oli määritelty PANSS-kokonaispisteiden (Positive and Negative Syndrome Scale) pieneneminen, kuten seuraavassa taulukossa esitetään. PANSS on validoitu moniosainen asteikko, joka koostuu positiivisia oireita, negatiivisia oireita, ajatusten hajanaisuutta, hallitsematonta vihamielisyyttä/kiihtyneisyyttä ja ahdistuneisuutta/masennusta arvioivasta viidestä osiosta. Toimintakykyä arvoitiin PSP-asteikolla (Personal and Social Performance). PSP-asteikko on validoitu asteikko, jossa lääkäri arvioi potilaan omaa ja sosiaalista toimintakykyä neljällä osa-alueella: sosiaalisesti hyödylliset toiminnot (työ ja opiskelu), henkilökohtaiset ja sosiaaliset suhteet, itsestä huolehtiminen sekä häiritsevä ja aggressiivinen käyttäytyminen.

13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa (n = 636) verrattiin kolmea kiinteää Xeplion-annosta (aluksi 150 mg injektiona hartialihakseen, minkä jälkeen kolme annosta joko 25 mg/4 viikkoa, 100 mg/4 viikkoa tai 150 mg/4 viikkoa hartia- tai pakaralihakseen) lumelääkkeeseen, ja kaikki kolme Xeplion-annosta paransivat PANSS-kokonaispisteitä enemmän kuin lumelääke. Tässä tutkimuksessa sekä annos 100 mg/4 viikkoa että annos 150 mg/4 viikkoa, mutta ei annos 25 mg/4 viikkoa, paransivat PSP-pisteitä tilastollisesti enemmän kuin lumelääke. Nämä tulokset tukevat hoidon tehoa hoidon koko keston ajan samoin kuin PANSS-pisteiden paranemista, jotka olivat havaittavissa jo päivänä 4, ja ero lumelääkkeeseen nähden oli selkeä 25 mg:n ja 150 mg:n Xeplion-annoksia saaneissa ryhmissä päivään 8 mennessä.

Muissa tutkimuksissa saatiin tilastollisesti merkitseviä tuloksia Xeplion-valmisteen hyväksi, lukuun ottamatta yhtä tutkimusta ja siinä tutkittua 50 mg:n annosta (ks. seuraava taulukko).

Skitsofreniaoireita mittaavan PANSS-asteikon (Positive and Negative Syndrome Scale) kokonaispisteet – muutos lähtötilanteesta päätetilanteeseen (LOCF-analyysi) tutkimuksissa R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 ja R092670-PSY-3007: Ensisijaisen tehon analyysi					
	Lumelääke	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Keskimuutos (keskihajonta)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
<b>R092670-PSY-3003</b>	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Keskimuutos (keskihajonta)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)	--		0,193	0,019	--

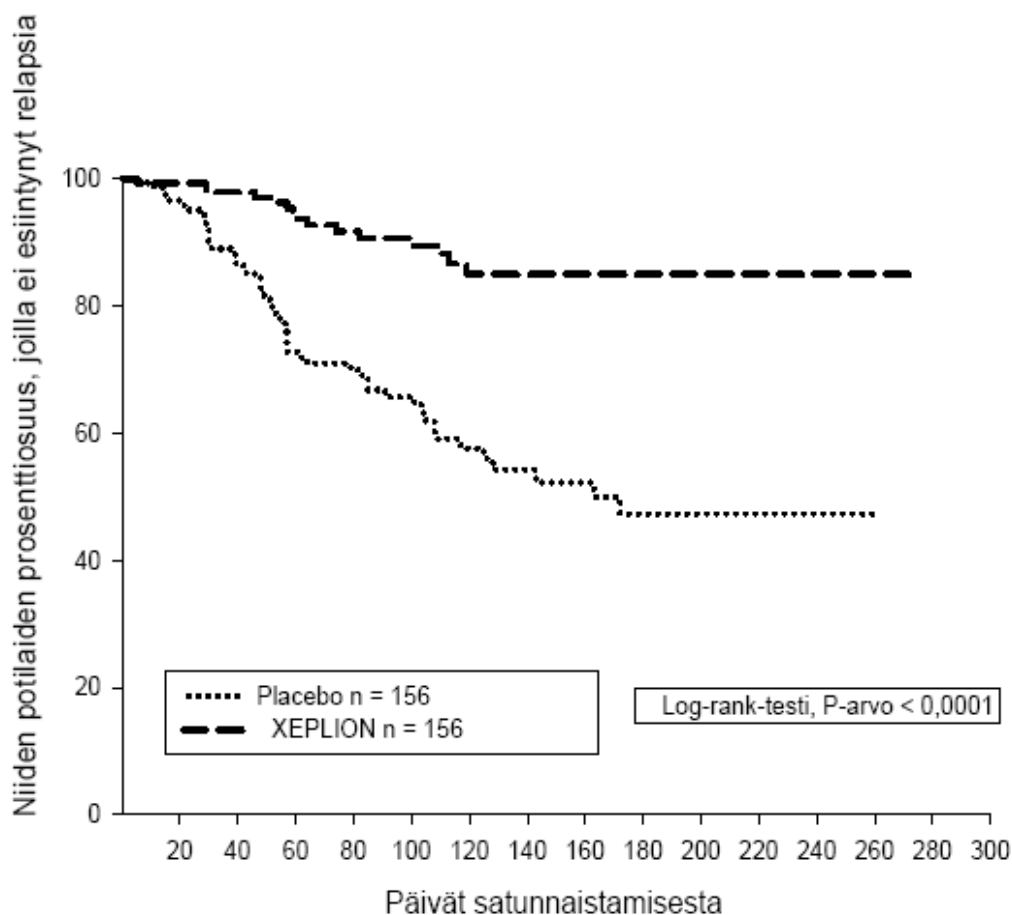
<b>R092670-PSY-3004</b>	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Keskimuutos (keskihajonta)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)	--	0,015	0,017	< 0,001	
<b>R092670-SCH-201</b>	n = 66		n = 63	n = 68	
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Keskimuutos (keskihajonta)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)	--		0,001	< 0,0001	

\* Tutkimuksessa R092670-PSY-3007 kaikille Xeplion-hoitoryhmien potilaille annettiin 150 mg:n aloitusannos päivänä 1, minkä jälkeen päätettiin heille annettava hoitoannos.

Huom: Pisteiden negatiivinen muutos osoittaa tilan paranemista.

### *Oireiden pysyminen hallinnassa ja skitsofrenian relapsin viivästyttäminen*

Xeplion-valmisteen tehoa oireiden pysymiseksi hallinnassa ja skitsofrenian relapsin viivästyttämisessä selvitettiin pitkäkestoisessa kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, joustavalla annostuksella toteutetussa tutkimuksessa 849 aikuisella (ei iäkkäitä) potilaalla, jotka täyttivät skitsofrenian DSM-IV-kriteerit. Tässä tutkimuksessa oli 33 viikon mittainen avoin akuuttihoito- ja tilan vakauttamisjakso, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu jakso relapsin havaitsemiseksi ja 52 viikkoa kestänyt avoin jatkovaihe. Tutkimuksessa annettiin kuukausittain 25 mg:n, 50 mg:n, 75 mg:n ja 100 mg:n Xeplion-annoksia, mutta 75 mg:n annos oli sallittu vain 52 viikkoa kestäneen avoimen jatkovaiheen aikana. Tutkimuspotilaat saivat aluksi Xeplion-valmistetta joustavalla annostuksella (25–100 mg) 9 viikon pituisen siirtymäjaksos ajan, minkä jälkeen seurasi 24 viikon pituinen ylläpitojakso, jolloin potilaan PANSS-pisteiden oli oltava  $\leq 75$ . Annosmuutokset olivat sallittuja vain ylläpitojakson ensimmäisten 12 viikon ajan. Yhteensä 410 tilaltaan vakaata potilasta satunnaistettiin Xeplion-hoitoon (keskimääräinen kesto 171 päivää [vaihteluväli 1–407 päivää]) tai lumelääkehoitoon (keskimääräinen kesto 105 päivää [vaihteluväli 8–441 päivää]), kunnes heillä esiintyi skitsofreniaoireiden relapsi vaihtelevan pituisen kaksoissokkoutetun jakson aikana. Tutkimus lopetettiin varhaistetusti tehoon liittyvien syiden vuoksi, koska Xeplion-hoitoa saaneilla potilailla havaittiin merkitsevästi pidempi aika relapsiin ( $p < 0,0001$ , kuva 1) lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna (riskisuhde = 4,32; 95 %:n luottamusväli: 2,4–7,7).



**Kuva 1:** Kaplan-Meier-kuvaaja ajasta relapsiin – välianalyysi (Intent-to-Treat-välianalyysi)

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Xeplion-valmisteen käytöstä skitsofrenian hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen ja jakautuminen

Paliperidonipalmitaatti on paliperidonin palmitaatiesteriailiolääke. Koska paliperidonipalmitaatin vesiliukoisuus on hyvin pieni, se liukenee lihakseen annetun injektion jälkeen hitaasti ennen hydrolysoitumista paliperidoniksi ja imeytymistä systeemiseen verenkiertoon. Paliperidonin pitoisuus plasmassa suurenee vähitellen lihakseen annetun kerta-annoksen jälkeen ja saavuttaa suurimman pitoisuuden plasmassa ( $T_{max}$ ) keskimäärin 13 vuorokaudessa. Vaikuttavan aineen vapautuminen alkaa jo päivänä 1 ja jatkuu vähintään 4 kuukauden ajan.

Hartialihakseen kerta-annoksena (25–150 mg) lihaksensisäisesti annetun injektion jälkeen havaittiin keskimäärin 28 % suurempi huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) verrattuna pakaralihakseen annettuun injektioon. Hoidon alussa kaksi hartialihakseen annettavaa injektiota, 150 mg päivänä 1 ja 100 mg päivänä 8, auttavat saavuttamaan terapeutiset pitoisuudet nopeasti. Xeplion-valmisteen vapautumisprofiili ja annostusohjelma ylläpitävät pitoisuuden pitkään terapeutisella tasolla. Xeplion-injektion annon jälkeen paliperidonin kokonaisaltistus oli suhteessa annokseen annoksilla 25–150 mg ja huippupitoisuuden osalta pienempi kuin suhteessa annokseen yli 50 mg:n annoksilla. Vakaan tilan keskimääräinen suurimman ja pienimmän pitoisuuden suhde oli pakaralihakseen annetun 100 mg:n Xeplion-annoksen jälkeen 1,8 ja hartialihakseen annetun annoksen jälkeen 2,2. Paliperidonin

keskimääräinen näennäinen puoliintumisaika vaihtelee 25–150 mg:n annoksina annettujen Xeplion-annosten jälkeen 25–49 vuorokauden välillä.

Paliperidonipalmitaatin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on Xeplion-injektion antamisen jälkeen 100 %.

Paliperidonipalmitaatin annon jälkeen paliperidonin (+)- ja (-)-enantiomeerit muuntuvat toisikseen, jolloin (+)- ja (-)-enantiomeerien suhteen AUC-arvo on vakaassa tilassa noin 1,6–1,8.

Plasman proteiineihin sitoutuu 74 % raseemisesta paliperidonista.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Kun <sup>14</sup>C-paliperidonin lääkeaineen välittömästi vapauttavaa lääkeainetta annettiin suun kautta 1 mg:n kerta-annoksena, annoksesta oli viikon kuluttua erittynyt muuttumattomana aineena virtsaan 59 %, mikä osoittaa, ettei paliperidoni metaboloitu tehokkaasti maksan kautta. Noin 80 % annetusta radioaktiivisuudesta havaittiin virtsasta ja 11 % ulosteista. Neljä metaboliareittiä on tunnistettu *in vivo*, joista jokainen vastasi enintään 6,5 % annoksesta: dealkylaatio, hydroksylaatio, dehydrogenaatio ja bentsisoksatsoliketjun katkaiseminen. Vaikka tutkimukset *in vitro* viittasivatkin siihen, että CYP2D6 ja CYP3A4 osallistuvat paliperidonin metaboliaan, näyttöä ei ole saatu *in vivo*, että näiden isoentsyymien osuus paliperidonin metaboliassa olisi merkittävä. Populaatiofarmakokineettiset analyysit eivät osoittaneet havaittavaa eroa paliperidonin näennäisessä puhdistumassa suun kautta annettavan paliperidonin annon jälkeen CYP2D6-substraatteja nopeasti tai hitaasti metaboloivien henkilöiden välillä. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt tutkimukset *in vitro* osoittivat, ettei paliperidoni estä merkittävästi sytokromi P450 -isoentsyymien, kuten CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ja CYP3A5, kautta metaboloituvien lääkeaineiden metaboliaa.

Tutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, että paliperidoni on P-glykoproteiinin substraatti ja suurina pitoisuuksina P-glykoproteiinin heikko estäjä. Tietoja *in vivo* ei ole eikä tämän kliinistä merkitystä tiedetä.

### Paliperidonipalmitaattidepotinjektio vs. suun kautta annettava pitkävaikutteinen paliperidoni

Xeplion on kehitetty vapauttamaan paliperidonia kuukauden ajan, mutta suun kautta otettavaa pitkävaikutteista paliperidonia on otettava päivittäin. Xeplion-hoidon aloituksessa (150 mg/100 mg hartialihakseen päivänä 1/päivänä 8) on tarkoitus saavuttaa paliperidonin vakaan tilan pitoisuudet nopeasti, kun hoito aloitetaan ilman suun kautta annettavaa lisälääkitystä.

Xeplion-valmisteen kokonaispitoisuus plasmassa on hoidon alussa yleensä sen altistusvälin puitteissa, joka on havaittu pitkävaikutteista suun kautta otettavaa paliperidonia 6–12 mg:n annoksina käytettäessä. Xeplion-hoidon aloitusannostusta käytettäessä potilaiden altistus säilyy samana kuin 6–12 mg suun kautta otettavaa paliperidonia käytettäessä, myös antoa edeltävien pienimpien pitoisuuksien aikana (päivänä 8 ja päivänä 36). Koska näiden kahden lääkevalmisteen keskimääräisissä farmakokineettisissä ominaisuuksissa on tällaisia eroja, niiden farmakokineettisten ominaisuuksien suorassa vertailussa on oltava varovainen.

### Maksan vajaatoiminta

Paliperidoni ei metaboloitu maksassa huomattavassa määrin. Vaikka Xeplion-valmistetta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, lievää tai keskivaiketta maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Keskivaiketta maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child-Pugh-luokka B) potilailla suun kautta annettavalla paliperidonilla tehdyssä tutkimuksessa vapaan paliperidonin pitoisuudet plasmassa olivat samankaltaisia kuin terveillä koehenkilöillä. Paliperidonia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.



## Munuaisten vajaatoiminta

Suun kautta kerta-annoksena annettujen 3 mg:n paliperidonidepottablettien ominaisuuksia tutkittiin potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Paliperidonin eliminaatio väheni arvioidun kreatiniinipuhdistuman pienetessä. Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden paliperidonin kokonaispuhdistuma pieneni keskimäärin 32 % (CrCl = 50 – < 80 ml/min), keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien 64 % (CrCl = 30 – < 50 ml/min) ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien 71 % (CrCl = 10 – < 30 ml/min), mikä vastaa altistuksen suurenemista (AUC<sub>inf</sub>) vastaavasti keskimäärin 1,5-, 2,6- ja 4,8-kertaiseksi terveisiin tutkimuspotilaisiin verrattuna. Koska Xeplion-valmisteen käytöstä lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja farmakokineettisistä simulaatioista on vähän havaintoja (ks. kohta 4.2) suositellaan annoksen pienentämistä.

## Läkkäät

Populaatiofarmakokineettinen analyysi ei osoittanut farmakokineetiikassa ikään liittyviä eroja.

## Painoindeksi (BMI)/paino

Paliperidonipalmitaatilellä tehdyt farmakokineettiset tutkimukset ovat viitanneet jonkin verran (10–20 %) pienempiin paliperidonipitoisuuksiin plasmassa, jos potilas on ylipainoinen tai liikalihava verrattuna normaalipainoisiin potilaisiin (ks. kohta 4.2).

## Rotu

Suun kautta annetulla paliperidonilla toteutetun tutkimuksen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei tullut esiin näyttöä rotuun liittyvistä eroista paliperidonin farmakokineetiikassa Xeplion-valmisteen antamisen jälkeen.

## Sukupuoli

Miesten ja naisten välillä ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja.

## Tupakointi

Ihmisen maksaentsyymeillä *in vitro* tehtyjen tutkimusten perusteella paliperidoni ei ole CYP1A2-substraatti eikä tupakoinnin siten oleteta vaikuttavan paliperidonin farmakokineetiikkaan. Tupakoinnin vaikutusta paliperidonin farmakokineetiikkaan ei ole tutkittu Xeplion-valmisteella. Suun kautta otetuista paliperidonidepottableteista saatuihin tietoihin perustuva populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti paliperidonialtistuksen olevan tupakoijilla pienempi kuin tupakoimattomilla. Tällä erolla ei kuitenkaan ole todennäköisesti kliinistä merkitystä.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Rotilla ja koirilla lihakseen injisoidulla paliperidonipalmitaatilellä (kerran kuukaudessa annettava lääkemuo) ja suun kautta annetulla paliperidonilla tehdyt tutkimukset toistettujen paliperidoniansosten toksisuudesta viittasivat pääasiassa farmakologisiin vaikutuksiin, kuten sedaatioon sekä rintarauhasiin ja sukuelimiin kohdistuviin prolaktiinivälitteisiin vaikutuksiin. Paliperidonipalmitaatilellä hoidetuilla eläimillä havaittiin antokohdan lihaksessa tulehdusreaktio. Toisinaan siihen kehittyi märkäpesäke.

Rotilla tehty lisääntymistutkimus toteutettiin suun kautta annettavalla risperidonilla, joka muuntuu huomattavassa määrin paliperidoniksi rotilla ja ihmisellä. Rotilla havaittiin haittavaikutuksia jälkeläisten syntymäpainoon ja eloonjäämiseen. Kun paliperidonipalmitaattia annettiin tiineille rotille lihakseen suurimpiin annoksiin saakka (160 mg/kg/vrk), mikä vastaa 4,1 kertaa ihmisen suurimmasta suositellusta annoksesta 150 mg aiheutuvaa altistusta, ei havaittu sikiötoksisuutta eikä

epämuodostumia. Tiineille eläimille annetut muut dopamiiniantagonistit ovat aiheuttaneet haitallisia vaikutuksia jälkeläisten oppimiskykyyn ja motoriseen kehitykseen.

Paliperidonipalmitaatti ja paliperidoni eivät olleet geenitoksisia. Rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa suun kautta annetulla risperidonilla havaittiin aivolisäkkeen adenooman (hiirillä), haiman adenooman (rotilla) ja maitorauhasen adenokarsinooman (molemmilla lajeilla) esiintyvyyden lisääntymistä. Lihakseen annetun paliperidonipalmitaatin karsinogeenisuutta tutkittiin rotalla. Naarasrotilla esiintyi tilastollisesti merkitsevää rintarauhasen adenokarsinoomien lisääntymistä annoksilla 10, 30 ja 60 mg/kg/kuukausi. Urosrotilla todettiin tilastollisesti merkitsevää rintarauhasen adenoomien ja karsinoomien lisääntymistä annoksilla 30 ja 60 mg/kg/kuukausi, joista aiheutuva altistus on 1,2- ja 2,2-kertainen ihmiselle suurimmasta suositellusta annoksesta 150 mg aiheutuvaan altistukseen nähden. Nämä kasvaimet saattavat liittyä pitkäkestoiseen dopamiini-D2-reseptoriantagonismiin ja hyperprolaktinemiaan. Näiden jyrksijöillä todettujen löydösten merkitystä ihmiselle aiheutuvan riskin kannalta ei tiedetä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Polysorbaatti 20  
Polyetyleeniglykoli 4 000  
Sitruunahappomonohydraatti  
Dinatriumvetyfosfaatti, vedetön  
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

#### 100 mg

1 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (syklistä olefiinikopolymeeriä), jossa männän pysäytin, sormituilla varustettu pidätinrenas ja kärkisuojuus (bromobutylikumia) sekä 22 G, 1½" turvaneula (0,72 mm x 38,1 mm) ja 23 G, 1" turvaneula (0,64 mm x 25,4 mm).

#### 150 mg

1,5 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (syklistä olefiinikopolymeeriä), jossa männän pysäytin, sormituilla varustettu pidätinrenas ja kärkisuojuus (bromobutylikumia) sekä 22 G, 1½" turvaneula (0,72 mm x 38,1 mm) ja 23 G, 1" turvaneula (0,64 mm x 25,4 mm).

Pakkauskoot:

Pakkaus sisältää 1 esitäytetyn ruiskun ja 2 neulaa.

Hoidon aloituspakkaus:

Yksi pakkaus sisältää yhden Xeplion 150 mg -pakkauksen ja yhden Xeplion 100 mg -pakkauksen.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/672/006

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4. maaliskuuta 2011  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. joulukuuta 2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KARTONKINEN ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xeplion 25 mg injektioneste, depotsuspensio  
paliperidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia vastaten 25 mg:aa paliperidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: polysorbaatti 20, polyetyleeniglykoli 4 000, sitruunahappomonohydraatti, vedetön  
dinatriumvetyfosfaatti, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, natriumhydroksidi, injektionesteisiin  
käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, depotsuspensio.  
Yksi 0,25 ml:n esitäytetty ruisku  
2 neulaa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Lihakseen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/672/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

xeplion 25 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ESITÄYTETTY RUISKU**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Xeplion 25 mg injektioneste  
paliperidoni  
i.m.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

25 mg

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KARTONKINEN ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xeplion 50 mg injektioneste, depotsuspensio  
paliperidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia vastaten 50 mg:aa paliperidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: polysorbaatti 20, polyetyleeniglykoli 4 000, sitruunahappomonohydraatti, vedetön dinatriumvetyfosfaatti, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, depotsuspensio.  
Yksi 0,5 ml:n esitäytetty ruisku  
2 neulaa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Lihakseen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/672/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

xeplion 50 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ESITÄYTETTY RUISKU**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Xeplion 50 mg injektioneste  
paliperidoni  
i.m.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

50 mg

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KARTONKINEN ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xeplion 75 mg injektioneste, depotsuspensio  
paliperidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia vastaten 75 mg:aa paliperidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: polysorbaatti 20, polyetyleeniglykoli 4 000, sitruunahappomonohydraatti, vedetön dinatriumvetyfosfaatti, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, depotsuspensio.  
Yksi 0,75 ml:n esitäytetty ruisku  
2 neulaa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Lihakseen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/672/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

xeplion 75 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ESITÄYTETTY RUISKU**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Xeplion 75 mg injektioneste  
paliperidoni  
i.m.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

75 mg

**6. MUUTA**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KARTONKINEN ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xeplion 100 mg injektioneste, depotsuspensio  
paliperidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia vastaten 100 mg:aa paliperidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: polysorbaatti 20, polyetyleeniglykoli 4 000, sitruunahappomonohydraatti, vedetön dinatriumvetyfosfaatti, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, depotsuspensio.

Yksi 1 ml:n esitäytetty ruisku

2 neulaa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Lihakseen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/672/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

xeplion 100 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ESITÄYTETTY RUISKU**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Xeplion 100 mg injektioneste  
paliperidoni  
i.m.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

100 mg

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KARTONKINEN ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xeplion 150 mg injektioneste, depotsuspensio  
paliperidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia vastaten 150 mg:aa paliperidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: polysorbaatti 20, polyetyleeniglykoli 4000, sitruunahappomonohydraatti, vedetön dinatriumvetyfosfaatti, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, depotsuspensio.  
Yksi 1,5 ml:n esitäytetty ruisku  
2 neulaa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Lihakseen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/672/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

xeplion 150 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ESITÄYTETTY RUISKU**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Xeplion 150 mg injektioneste  
paliperidoni  
i.m.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

150 mg

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT  
HOIDON ALOITUSPAKKAUS  
ULKOETIKETTI (SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TIEDOT)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xeplion 150 mg  
Xeplion 100 mg  
injektioneste, depotsuspensio  
paliperidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Xeplion 150 mg: Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia vastaten 150 mg:aa paliperidonia.  
Xeplion 100 mg: Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia vastaten 100 mg:aa paliperidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: polysorbaatti 20, polyetyleeniglykoli 4 000, sitruunahappomonohydraatti, vedetön dinatriumvetyfosfaatti, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, depotsuspensio.

Hoidon aloituspakkaus

Yksi pakkaus sisältää 2 esitäytettyä ruiskua:

yksi 150 mg paliperidonia 1,5 ml:ssa sisältävä esitäytetty ruisku ja 2 neulaa

yksi 100 mg paliperidonia 1 ml:ssa sisältävä esitäytetty ruisku ja 2 neulaa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Lihakseen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/672/006

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

xeplion 150 mg  
xeplion 100 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.



**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KARTONKINEN ULKOPAKKAUS (150 mg:n ESITÄYTETTY RUISKU, OSA HOIDON ALOITUSPAKKAUSTA – ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xeplion 150 mg injektioneste, depotsuspensio  
paliperidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia vastaten 150 mg:aa paliperidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: polysorbaatti 20, polyetyleeniglykoli 4 000, sitruunahappomonohydraatti, vedetön dinatriumvetyfosfaatti, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, depotsuspensio.

Päivä 1

Yksi 1,5 ml:n esitäytetty ruisku

2 neulaa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Lihakseen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/672/006

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

xeplion 150 mg

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KARTONKINEN ULKOPAKKAUS (100 mg:n ESITÄYTETTY RUISKU, OSA HOIDON ALOITUSPAKKAUSTA – ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xeplion 100 mg injektioneste, depotsuspensio  
paliperidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia vastaten 100 mg:aa paliperidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: polysorbaatti 20, polyetyleeniglykoli 4 000, sitruunahappomonohydraatti, vedetön dinatriumvetyfosfaatti, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, depotsuspensio.

Päivä 8

Yksi 1 ml:n esitäytetty ruisku

2 neulaa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Lihakseen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/672/006

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

xeplion 100 mg

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

**Xeplion 25 mg injektioneste, depotsuspensio**  
**Xeplion 50 mg injektioneste, depotsuspensio**  
**Xeplion 75 mg injektioneste, depotsuspensio**  
**Xeplion 100 mg injektioneste, depotsuspensio**  
**Xeplion 150 mg injektioneste, depotsuspensio**  
paliperidoni

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Xeplion on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xeplion-valmistetta
3. Miten Xeplion-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xeplion-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Xeplion on ja mihin sitä käytetään**

Xeplion-valmiste sisältää vaikuttavana aineena paliperidonia, joka kuuluu psykoosilääkkeiden ryhmään. Sitä käytetään aikuispotilaiden skitsofreniaoireiden pitkäaikaishoitoon, kun potilaan tila on ensin vakautettu paliperidoni- tai risperidonilääkityksellä.

Jos paliperidoni- tai risperidonihoido on aiemmin tehonnut oireidesi hoitoon ja oireesi ovat lieviä tai keskivaikeita, lääkäri voi aloittaa Xeplion-hoidon suoraan ilman paliperidoni- tai risperidonilääkityksellä tehtävää tilan vakauttamista.

Skitsofrenia on sairaus, jossa esiintyy positiivisia ja negatiivisia oireita. Positiiviset oireet tarkoittavat tiloja, joita ei tavallisesti esiinny. Skitsofreniapotilas saattaa esimerkiksi kuulla ääniä tai nähdä epätodellisia asioita (näitä kutsutaan aistiharhoiksi), kuvitella epätodellisia asioita (näitä kutsutaan harhaluuloiksi) tai olla poikkeavan epäluuloinen toisia ihmisiä kohtaan. Negatiiviset oireet tarkoittavat normaalin käyttäytymisen tai tunteiden latistumista. Skitsofreniapotilas saattaa olla esimerkiksi eristäytyä omiin oloihinsa eikä vastaa lainkaan tunnetiloihin tai hänellä saattaa olla vaikeuksia puhua selkeästi ja loogisesti. Skitsofreniaa sairastavat voivat olla myös masentuneita, ahdistuneita, jännittyneitä tai tuntea syyllisyyttä.

Xeplion voi lieventää sairauden oireita ja estää oireita tulemasta takaisin.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xeplion-valmistetta**

**Älä käytä Xeplion-valmistetta**

- jos olet allerginen paliperidonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen risperidonia sisältävälle toiselle psykoosilääkkeelle.

## **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Xeplion-valmistetta.

Tätä lääkettä ei ole tutkittu iäkkäillä dementiapotilailla. Muilla samantyyppisillä lääkkeillä hoidetuilla iäkkäillä dementiapotilailla saattaa kuitenkin olla suurentunut aivohalvauksen tai kuoleman vaara (ks. kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset.)

Kaikilla lääkkeillä saattaa olla haittavaikutuksia ja osa tämän lääkkeen haittavaikutuksista voi pahentaa muiden sairauksien oireita. Tästä syystä on tärkeää keskustella lääkärin kanssa seuraavista sairauksista, koska ne saattavat pahentaa tämän lääkehoidon aikana:

- jos sinulla on Parkinsonin tauti
- jos sinulla on joskus todettu sairaus, jonka oireena esiintyy kuumetta ja lihasjäykkyyttä (tunnetaan nimellä maligni neuroleptioireyhtymä)
- jos sinulla on joskus esiintynyt kielen tai kasvojen poikkeavia liikkeitä (tardivia dyskinesiaa)
- jos tiedät, että sinulla on aiemmin ollut veren valkosolujen vähyyttä (joka on saattanut liittyä muiden lääkkeiden käyttöön)
- jos sinulla on diabetes tai alttius diabeteksen puhkeamiseen
- jos sinulla on ollut rintasyöpä tai aivolisäkkeen kasvain
- jos sinulla on sydänsairaus tai saat sydänsairauteesi hoitoa, joka lisää alttiutta matalaan verenpaineeseen
- jos sinulla on matala verenpaine, kun nouset nopeasti seisomaan tai istumaan
- jos sairastat epilepsiaa
- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriö
- jos sinulla on maksan toimintahäiriö
- jos sinulla on pitkittynyt ja/tai kivulias erektio
- jos sinulla on kehon lämmönsäätelyhäiriö tai elimistösi lämpenee liikaa
- jos veresi prolaktiinihormonin pitoisuus on poikkeavan suuri tai jos sinulla on mahdollisesti prolaktiiniiriippuvainen kasvain
- jos sinulla tai suvussasi on esiintynyt verisuonitukoksia, koska psykoosilääkkeiden käyttöön on liittynyt verisuonitukosten ilmaantumista.

Jos sinulla on jokin näistä sairauksista, kerro siitä lääkärille, koska lääkäri saattaa katsoa annoksen säätämisen tai tilasi seuraamisen tarpeelliseksi.

Koska tätä lääkettä saaneilla potilailla on havaittu hyvin harvoin infektioiden torjumiseen tarvittavien tiettyjen veren valkosolujen vaarallisen vähäisiä määriä, lääkäri saattaa määrittää veresi valkosolumäärän.

Vaikka olisitkin aiemmin sietänyt suun kautta otettavaa risperidonia tai paliperidonia, allergisia reaktioita voi harvinaisissa tapauksissa esiintyä Xeplion-injektion jälkeen. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla esiintyy ihottumaa, kurkun turpoamista, kutinaa tai hengitysvaikeuksia, sillä nämä voivat olla vakavan allergisen reaktion oireita.

Tämä lääke saattaa aiheuttaa painon nousua. Huomattava painon nousu saattaa olla terveydelle haitallista. Painoasi seurataan säännöllisesti.

Koska tätä lääkettä saaneilla potilailla on havaittu sokeritaudin (diabetes mellitus) puhkeamista tai aiemmin puhjenneen sokeritaudin pahenemista, lääkärisi seuraa korkeisiin verensokeriarvoihin viittaavia oireita. Jos potilaalla on ennestään sokeritauti, verensokeriarvoja seurataan säännöllisesti.

Tämä lääke saattaa heikentää oksennusrefleksiä, joten se saattaa peittää elimistön normaalin myrkyllisten aineiden nielemiseen tai muihin sairauksiin liittyvän vasteen.

Silmän keskiosassa oleva musta alue (mustuainen eli pupilli) ei ehkä laajene riittävästi silmän mykiön samentuman (kaihin) vuoksi tehtävän leikkauksen aikana. Myös silmän värillinen osa (värikalvo eli



iiris) saattaa muuttua leikkauksen aikana veltoksi, mikä saattaa aiheuttaa silmävaurion. Jos sinulle suunnitellaan silmäleikkausta, kerro silmälääkärille, että käytät tätä lääkettä.

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaiden hoitoon.

### **Muut lääkevalmisteet ja Xeplion**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Jos käytät tämän lääkkeen lisäksi karbamatsepiinia (epilepsian hoitoon ja mielialan tasaamiseen käytettävä lääke), tämän lääkkeen annosta saattaa olla tarpeen muuttaa.

Koska tämä lääke vaikuttaa lähinnä aivoihin, muista aivoihin vaikuttavista lääkkeistä voi aiheutua yhteisvaikutuksia aivojen toimintaan kohdistuvien lisävaikutusten vuoksi, jolloin haittavaikutukset, kuten uneliaisuus tai muut aivoihin kohdistuvat vaikutukset, voimistuvat. Tällaisia lääkkeitä ovat mm. muut psykykkisten sairauksien hoitoon käytettävät lääkkeet, opioidit, antihistamiinit ja unilääkkeet.

Koska tämä lääke saattaa alentaa verenpainetta, sen käytössä muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa on oltava varovainen.

Tämä lääke voi heikentää Parkinsonin taudin ja levottomat jalat -oireyhtymän hoitoon käytettävien lääkkeiden (esim. levodopan) vaikutusta.

Tämä lääke saattaa aiheuttaa poikkeavuuksia sähköisten ärsykkeiden kulkuun sydämen tietyissä osissa kuluvaan aikaan (kutsutaan QT-ajan pitenemiseksi), joka havaitaan sydänsähkökäyrässä (EKG:ssä). Muita tällä tavoin vaikuttavia lääkkeitä ovat tietyt sydämen rytmihäiriöiden tai infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet ja muut psykoosilääkkeet.

Tämä lääke saattaa lisätä kouristuskohtausten mahdollisuutta, jos sinulla on alttius tällaisten kohtausten ilmaantumiseen. Muita tällä tavoin vaikuttavia lääkkeitä ovat tietyt masennuslääkkeet tai infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet ja muut psykoosilääkkeet.

Xeplion-valmisteen käytössä yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka lisäävät keskushermoston aktiivisuutta (psykostimulantit, kuten metyyliifenidaatti), pitää olla varovainen.

### **Xeplion alkoholin kanssa**

Alkoholia pitää välttää.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Et saa käyttää tätä lääkettä raskauden aikana, ellei ole keskustellut asiasta lääkärin kanssa. Jos äiti on käyttänyt paliperidonia raskauden kolmen viimeisen kuukauden aikana, vastasyntyneellä saattaa esiintyä oireina esim. vapinaa, lihasten jäykkyyttä tai heikkoutta, uneliaisuutta, levottomuutta, hengitysvaikeuksia tai syömisvaikeuksia. Jos vauvallasi esiintyy näitä oireita, ota yhteys lääkäriin.

Tämä lääke saattaa siirtyä äidistä rintamaidon välityksellä lapseen ja aiheuttaa lapselle haittaa. Siksi et saa imettää tämän lääkkeen käytön aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tämän lääkehoidon aikana saattaa esiintyä huimausta, voimakasta väsymystä ja näköhäiriöitä (ks. kohta 4). Tämä on otettava huomioon tilanteissa, jotka edellyttävät hyvää vireystilaa, kuten autolla ajo tai koneiden käyttö.

### **Xeplion sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### 3. Miten Xeplion-valmistetta käytetään

Lääkäri tai muu terveydenhuollon ammattilainen antaa tämän lääkkeen. Lääkäri kertoo, milloin sinun on tultava vastaanotolle seuraavaa pistosta varten. On tärkeää, ettei sovittu annos jää saamatta. Jos et pääse lääkärin vastaanotolle sovittuna ajankohtana, soita vastaanotolle heti uuden ajan sopimiseksi mahdollisimman pian.

Lääkkeen ensimmäinen (150 mg) ja toinen (100 mg) pistos annetaan olkavarteen noin yhden viikon välein. Tämän jälkeen saat pistoksen (25–150 mg) joko olkavarteen tai pakaraan kerran kuukaudessa.

Jos lääkäri vaihtaa hoitosi pitkävaikutteisista risperidoni-injektioista tähän lääkkeeseen, saat ensimmäisen pistoksen tätä lääkettä (25–150 mg) joko olkavarteen tai pakaraan aiemman hoito-ohjelmasi mukaisena pistoksen antopäivänä. Tämän jälkeen saat pistoksen (25–150 mg) joko olkavarteen tai pakaraan kerran kuukaudessa.

Lääkäri saattaa suurentaa tai pienentää kuukausittaisen pistoksen yhteydessä sinulle annettavaa lääkemäärää yhdellä annosyksiköllä oireidesi mukaan.

#### Potilaat, joilla on munuaisten toimintahäiriö

Lääkäri saattaa muuttaa annostasi munuaistesi toiminnan perusteella. Jos sinulla on lievä munuaisten toimintahäiriö, lääkäri saattaa antaa sinulle pienemmän annoksen. Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea munuaisten toimintahäiriö, sinulle ei saa antaa tätä lääkettä.

#### Läikkäät potilaat

Lääkäri saattaa pienentää lääkannostasi, jos munuaistesi toiminta on heikentynyt.

#### **Jos saat enemmän Xeplion-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Tämä lääke annetaan sinulle lääkärin valvonnassa, joten on epätodennäköistä, että saisit liian suuren annoksen.

Liian suuren paliperidoniannoksen saaneilla potilailla on esiintynyt seuraavia oireita: uneliaisuutta tai rauhoittava vaikutus, kiihtynyt sydämen syketiheys, matala verenpaine, poikkeavuudet EKG:ssä (sydämen sähkökäyrässä) tai hitaat tai poikkeavat kasvojen, kehon, käsivarsien tai jalkojen liikkeet.

#### **Jos lopetat Xeplion-valmisteen käytön**

Jos et enää käy vastaanotolla saamassa pistoksia, lääkkeen vaikutus häviää. Älä lopeta lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri niin määrää, koska oireesi saattavat uusiutua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos**

- sinulla on veritulppa erityisesti jalkojen laskimoissa (oireita ovat turvotus, kipu ja punoitus jaloissa), sillä se saattaa kulkeutua verisuonia pitkin keuhkoihin, joissa se aiheuttaa rintakipua ja hengitysvaikeuksia. Jos havaitset jotain näistä oireista, ota välittömästi yhteys lääkäriin.
- sinulla on dementia ja sinulla ilmenee äkillinen mielentilan muutos, tai äkillistä kasvojen, käsien tai jalkojen erityisesti toispuoleista heikkoutta tai puutumista, tai puheen epäselvyyttä, vaikka oireet kestäisivätkin vain lyhyen aikaa. Oireet voivat liittyä aivohalvaukseen.

- sinulla on kuumetta, lihasjäykkyyttä, hikoilua tai tajunnantason alenemista (maligniksi neuroleptioireyhtymäksi kutsuttu tila). Saatat tarvita välitöntä lääkärinhoitoa.
- olet mies ja sinulla on pitkittynyt tai kivulias erektio. Tätä tilaa kutsutaan priapismiksi. Saatat tarvita välitöntä lääkärinhoitoa.
- sinulla on kielen, suun tai kasvojen pakkoliikkeitä. Paliperidonihoido saattaa olla tarpeen lopettaa.
- sinulla on vaikea allerginen reaktio, jonka tyypillisiä oireita ovat kuume, suun, kasvojen, huulten tai kielen turpoaminen, hengenahdistus, kutina, ihottuma ja toisinaan verenpaineen lasku (tätä kutsutaan anafylaktiseksi reaktioksi). Vaikka olisitkin aiemmin sietänyt suun kautta otettavaa risperidonia tai paliperidonia, allergisia reaktioita voi harvinaisissa tapauksissa esiintyä paliperidoni-injektion jälkeen.
- sinulle suunnitellaan silmäleikkausta, kerro silmälääkärille, että käytät tätä lääkettä. Silmän värillinen osa (värikalvo eli iiris) saattaa muuttua silmän mykiön samentuman (kaihin) vuoksi tehtävän leikkauksen aikana veltoksi (tätä kutsutaan IFIS-oireyhtymäksi), mikä saattaa aiheuttaa silmävaurion.
- tiedät, että veressäsi on vaarallisen vähän tiettyntyyppisiä infektioiden torjumiseen tarvittavia veren valkosoluja.

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa esiintyä:

**Hyvin yleiset haittavaikutukset: saattavat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä**

- nukahtamisvaikeudet tai katkonainen uni.

**Yleiset haittavaikutukset: saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä**

- flunssan oireet, virtsatieinfektio, flunssaisuuden tunne
- Xeplion voi suurentaa prolaktiini-nimisen hormonin pitoisuutta veressä, mikä voidaan todeta verikokeen avulla (siihen voi liittyä oireita tai se voi olla oireetonta). Jos kohonneeseen prolaktiinipitoisuuteen liittyviä oireita ilmaantuu, niitä saattavat olla (miehillä) rintojen turpoaminen, vaikeudet saada erektio tai ylläpitää sitä tai muut seksuaaliset toimintahäiriöt, (naisilla) epämukavat tuntemukset rinnoissa, maidonvuoto rinnoista, kuukautisten poisjääminen tai muut kuukautiskierron häiriöt
- korkea verensokeriarvo, painon nousu, painon lasku, ruokahalun heikentyminen
- ärtyisyys, masennus, ahdistuneisuus
- parkinsonismi, johon saattaa liittyä liikkeiden hitautta tai liikkeiden toteuttamisen vaikeutumista, lihasten jäykkyyden tai kireyden tunnetta (jonka vuoksi liikkeet ovat nykiviä) ja toisinaan jopa tunne liikkeen pysähtymisestä, minkä jälkeen se taas jatkuu. Muita parkinsonismin oireita ovat hidas, laahustava kävely, lepovapina, lisääntynyt syljeneritys tai kuolaaminen ja kasvojen ilmeettömyys.
- levottomuus, unisuuden tai vireystilan heikkenemisen tunne
- dystonia, johon liittyy lihasten hidasta tai pitkäkestoista tahatonta supistelua. Dystoniaa voi esiintyä missä tahansa kehon osassa (ja se saattaa aiheuttaa asentojen poikkeavuuksia), mutta sitä esiintyy usein kasvojen lihaksissa, jolloin siitä aiheutuu silmien, suun, kielen tai leukojen poikkeavia liikkeitä.
- huimaus
- pakkoliikkeet, joihin liittyy tahattomia lihasten liikkeitä, jotka voivat olla toistuvia, spastisia tai vääntelehtiviä tai nykäyksiä
- vapina
- päänsärky
- nopea sydämen syke
- korkea verenpaine
- yskä, nenän tukkoisuus
- vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ripuli, ruoansulatushäiriöt, hammassärky
- suurentuneet maksan transaminaasipitoisuudet veressä
- luiden tai lihasten särky, selkäkipu, nivelkipu
- kuukautisten jääminen pois

- kuume, voimattomuus, väsymys (uupuneisuus)
- pistoskohdan reaktio, kuten kutina, kipu tai turpoaminen.

**Melko harvinaiset hättävähäikutukset: saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta**

- keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, hengitystieinfektio, nenän sivuonteloiden tulehdus, virtsarakon tulehdus, korvatulehdus, kynsisienitulehdus, risatulehdus, ihotulehdus
- veren valkosolujen määrän väheneminen, tulehduksia vastaan suojaavien veren valkosolujen määrän väheneminen, anemia
- allerginen reaktio
- diabeteksen puhkeaminen tai paheneminen, suurentunut veren insuliinipitoisuus (insuliini on verensokeripitoisuutta säätelevä hormoni)
- ruokahalun lisääntyminen
- ruokahaluttomuus, josta aiheutuu aliravitsemusta ja laihtumista
- korkeat veren triglyseridipitoisuudet (rasvapitoisuudet), suurentunut veren kolesterolipitoisuus
- unihäiriöt, kohonnut mieliala (mania), heikentynyt sukupuoli halukkuus, hermostuneisuus, painajaiset
- tardiivi dyskinesia (nykäyksittäiset tai nykivät hallitsemattomat liikkeet kasvoissa, kielessä tai muissa kehon osissa). Kerro heti lääkäriille, jos sinulle ilmaantuu kielen, suun tai kasvojen tahattomia rytmisiä liikkeitä. Tämän lääkkeen käyttö saattaa olla tarpeen lopettaa.
- pyörtyminen, voimakas tarve liikuttaa jotakin kehon osaa, huimaus seistessä, keskittymiskyvyn häiriöt, puhevaikeudet, makuaistin häviäminen tai poikkeavuudet, ihon heikentyneet kipu- ja tuntoaistimukset, kihelmöinnin, pistelyn tai tunnottomuuden tunne ihossa
- näön sumeneminen, silmätulehdus tai silmän verestys, kuivat silmät
- pyörimisen tunne (kiertohuimaus), korvien soiminen, korvakipu
- johtumishäiriöt sydämen ylä- ja alaosan välillä, sydämen johtumishäiriöt, QT-ajan pidentyminen, nopea sydämen syke seisomaan noustaessa, hidas sydämen syke, sydänsähkökäyrän (EKG:n) poikkeavuudet, lepattava tai jyskyttävä tunne rintakehässä (sydämentykytys)
- matala verenpaine, matala verenpaine seisomaan noustaessa (jolloin osalla tätä lääkettä käyttävistä potilaista saattaa esiintyä heikotusta, huimausta tai he saattavat pyörtyä noustessaan äkkiä istumaan tai seisomaan)
- hengästyneisyys, kurkkukipu, nenäverenvuoto
- epä mukava tunne vatsassa, maha- tai suolistotulehdus, nielemisvaikeudet, suun kuivuminen
- runsaat ilmavaivat
- kohonnut veren GGT-arvo (gammaglutamyyli transferaasiksi kutsutun maksaentsyymipitoisuus), suurentuneet veren maksaentsyymipitoisuudet
- nokkosihottuma, kutina, ihottuma, hiustenlähtö, ekseema, kuiva iho, ihon punoitus, akne, märkäpesäke ihon alla
- suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus (kreatiinifosfokinaasi on lihaskudoksen hajoamisen yhteydessä toisinaan vapautuva entsyymi)
- lihaskrampit, nivelten jäykkyys, lihasheikkous,
- virtsankarkailu (virtsan pidätyskyvyttömyys), tiheä virtsaamistarve, kipu virtsatessa
- erektiohäiriöt, ejakulaatiohäiriöt, kuukautiskierron jääminen väliin tai muut kuukautiskierron häiriöt (naisilla), rintojen kehittyminen miehille, seksuaaliset toimintahäiriöt, rintojen kipu, maidon erityisrinnoista
- kasvojen, suun, silmien tai huulten turpoaminen, kehon, käsivarsien tai jalkojen turpoaminen
- kehon lämmön nousu
- kävelytavan muutokset
- rintakipu, epä mukava tunne rinnassa, huonovointisuus
- ihon kovettuminen
- kaatuminen.

**Harvinaiset hättävähäikutukset: saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta**

- silmätulehdus
- punkkien aiheuttama ihotulehdus, ihon tai päänahan hilseilevä kutina

- eosinofiilien (erääntyypisiä veren valkosoluja) määrän lisääntyminen veressä
- verihitulehdusten (verenpuodon tyrehdyttäviä verisoluja) väheneminen
- pään vapina
- virtsan määrää säätelevän hormonin epäasianmukainen erittyminen
- sokeria virtsassa
- huonossa hoitotasapainossa olevan diabeteksen hengenvaaralliset komplikaatiot
- matalat verensokeriarvot
- liiallinen veden juominen
- liikkumattomuus ja reagoimattomuus hereillä ollessa (katatoniat)
- sekavuus
- unissakävely
- tunteiden puuttuminen
- kyvyttömyys saada orgasmi
- maligni neuroleptioireyhtymä (sekavuus, alentunut tajunnantaso tai tajuttomuus, korkea kuume ja vaikea-asteinen lihasjäykkyys), aivoverisuonten häiriöt, mukaan lukien aivohalvaus tai aivoverenkierron häiriöt, reagoimattomuus ärsykkeisiin, tajunnanmenetys, tajunnantason alentuminen, kouristuskohdaukset, tasapainohäiriöt
- koordinaatiokyvyn poikkeavuudet
- glaukooma (silmänpainetauti)
- silmien liikehäiriöt, silmien pyöriminen, silmien yliherkkyys valolle, lisääntynyt kyynelnesteen erityminen, silmien punoitus
- eteisvärinä (eräänlainen sydämen rytmihäiriö), sydämen rytmihäiriöt
- keuhkoveritulppa, josta aiheutuu rintakipua ja hengitysvaikeuksia. Jos huomaat jonkin näistä oireista, hakeudu heti lääkäriin
- veritulppa erityisesti jalkojen laskimoissa (oireita ovat turvotus, kipu ja punoitus jaloissa). Jos havaitset jotain näistä oireista, ota välittömästi yhteys lääkäriin.
- kasvojen ja kaulan punoitus
- hengitysvaikeudet nukkumisen aikana (uniapnea)
- keuhkojen verentungos, hengitysteiden verentungos,
- rahisevat hengitysäänet, hengityksen vinkuminen
- haimatulehdus, kielen turpoaminen, ulosteen pidätyskyvyttömyys, ummetus
- suolitukos
- huulten halkeilu
- lääkeainehottuma, ihon paksuuntuminen, hilse
- lihassäikeiden hajoaminen ja lihaskipu (rabdomyolyyysi)
- nivelten turpoaminen
- virtsaumpi
- epämiellyttävä tunne rinnossa, rintarauhasen laajentuminen, rintojen suureneminen
- erite emättimestä
- priapismi (pitkittynyt erektio, joka saattaa vaatia kirurgista hoitoa)
- hyvin matala ruumiinlämpö, vilunväristykset, janon tunne
- lääkeainevieroitusoireyhtymä
- märkäpaise pistoskohdassa, syvä ihotulehdus, kysta pistoskohdassa, mustelma pistoskohdassa.

#### **Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin**

- tulehduksia vastaan suojaavien tietyntyyppisten veren valkosolujen vaarallisen vähäinen määrä
- vaikea allerginen reaktio, jonka tyypillisiä oireita ovat kuume, suun, kasvojen, huulten tai kielen turpoaminen, hengenahdistus, kutina, ihottuma ja toisinaan verenpaineen lasku
- vaarallisen runsas veden juominen
- unen aikainen syömishäiriö
- huonossa hoitotasapainossa olevasta diabeteksestä aiheutuva kooma
- joidenkin elimistön osien hapenpuute (verenkierron heikkenemisen vuoksi)
- nopea, pinnallinen hengitys, ruoan henkeen vetämisestä aiheutuva keuhkokuume, äänen häiriöt
- suolen liikkeiden pysähtyminen, mikä aiheuttaa tukkeuman

- ihon ja silmien keltaisuus (ikterus)
- vaikea-asteinen tai henkeä uhkaava ihottuma, johon liittyy rakkuloita ja ihon kuoriutumista ja joka voi alkaa suusta, nenästä, silmistä tai sukupuolielimistä ja näiden ympäriltä ja levitä muualle kehoon (Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- vakava allerginen reaktio, johon voi liittyä kurkun turvotusta ja hengitysvaikeuksia
- ihon värinmuutos
- poikkeavat asennot
- Xeplion-valmistetta raskauden aikana käyttäneille äideille syntyneillä vauvoilla saattaa esiintyä haittavaikutuksia tai lääkevieroitusoireita, joita voivat olla ärtyisyys, hidas tai pitkäkestoinen lihasten supistelu, vapina, uneliaisuus, hengitys- tai syömisvaikeudet
- ruumiinlämmön aleneminen
- ihosolukuolio injektiokohdassa, injektiokohdan haavaumat

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V **luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta**. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Xeplion-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Xeplion sisältää**

Vaikuttava aine on paliperidoni.

Yksi Xeplion 25 mg esitäytetty ruisku sisältää 39 mg paliperidonipalmitaattia 0,25 ml:ssa.

Yksi Xeplion 50 mg esitäytetty ruisku sisältää 78 mg paliperidonipalmitaattia 0,5 ml:ssa.

Yksi Xeplion 75 mg esitäytetty ruisku sisältää 117 mg paliperidonipalmitaattia 0,75 ml:ssa.

Yksi Xeplion 100 mg esitäytetty ruisku sisältää 156 mg paliperidonipalmitaattia 1 ml:ssa.

Yksi Xeplion 150 mg esitäytetty ruisku sisältää 234 mg paliperidonipalmitaattia 1,5 ml:ssa.

Muut aineet ovat:

Polysorbaatti 20

Polyetyleeniglykoli 4 000

Sitruunahappomonohydraatti

Dinatriumvetyfosfaatti, vedetön

Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Xeplion on valkoinen tai luonnonvalkoinen injektioneste (depotsuspensio) esitäytetyssä ruiskussa.

Pakkaus sisältää 1 esitäytetyn ruiskun ja 2 neulaa

Hoidon aloituspakkaus:

Yksi pakkaus sisältää yhden pakkauksen Xeplion 150 mg –valmistetta ja yhden pakkauksen Xeplion 100 mg –valmistetta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **Myyntiluvan haltija**

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

#### **Valmistaja**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB “JOHNSON & JOHNSON”  
Tel: +370 5 278 68 88

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

#### **Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **France**

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

#### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

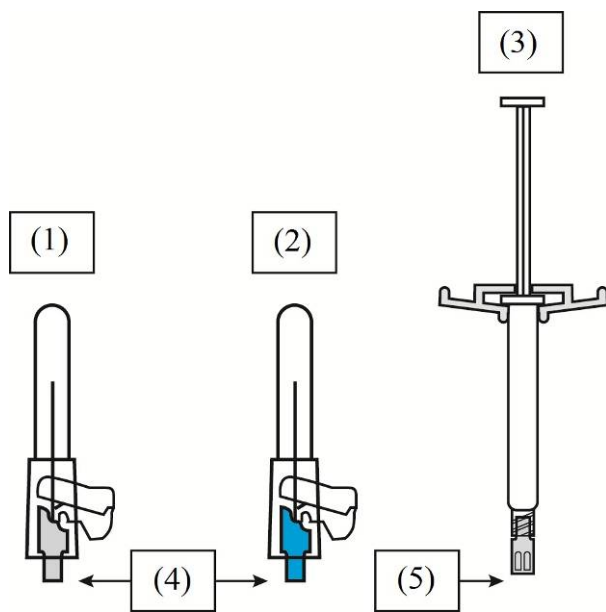
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.



**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain lääkäreille ja terveydenhuollon ammattilaisille, ja luettavaksi yhdessä valmisteyhteenvedon kanssa.**

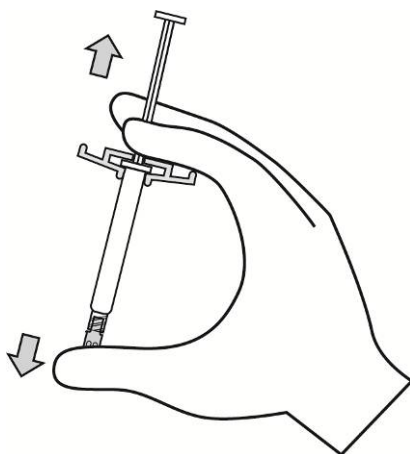
Depotsuspensio on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten. Valmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen antoa, ettei siinä ole vierasaineita. Ruiskua ei saa käyttää, jos vierasaineita havaitaan.

Pakkaus sisältää esitäytetyn ruiskun ja 2 turvaneulaa (1" x 22 G neula [38,1 mm x 0,72 mm] ja 1" x 23 G neula [25,4 mm x 0,64 mm]) lihakseen tapahtuvaan antoon. Xeplion-valmisteesta on saatavana myös hoidon aloituspakkaus, joka sisältää kaksi esitäytettyä ruiskua (150 mg + 100 mg) ja toiset 2 turvaneulaa.



- (1) 22 G x 1 ½" tuumaa (harmaa kanta)
- (2) 23 G x 1 tuuma (sininen kanta)
- (3) esitäytetty ruisku
- (4) kanta
- (5) kärkisuojus

1. Ravista ruiskua voimakkaasti vähintään 10 sekunnin ajan, jotta saat tasaisen suspension.



2. Valitse sopiva neula.

Ensimmäinen pistos Xeplion-hoitoa aloitettaessa (150 mg) annetaan päivänä 1 HARTIALihakseen HARTIALihakseen annettavaa injektiota varten tarkoitettulla neulalla. Toinen

pistos Xeplion-hoitoa aloitettaessa (100 mg) annetaan myös HARTIALihakseen viikkoa myöhemmin (päivänä 8) HARTIALihakseen annettavaa injektiota varten tarkoitetulla neulalla.

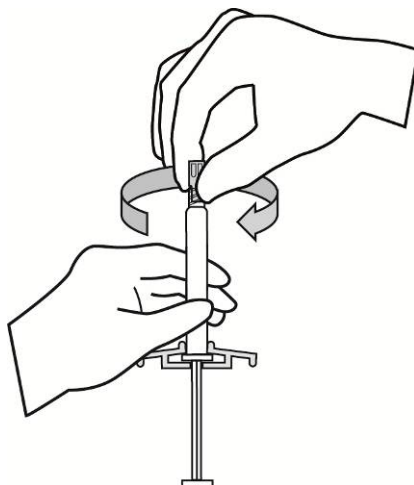
Jos potilas siirtyy pitkävaikutteisista risperidonipistoksista Xeplion-hoitoon, ensimmäinen Xeplion-pistos (25–150 mg) voidaan antaa seuraavan pistoksen sovittuna ajankohtana joko HARTIA- tai PAKARALihakseen tarkoituksenmukaista neulaa käyttäen.

Tämän jälkeen kuukausittain annettavat ylläpitohoitopistokset voidaan antaa joko HARTIA- tai PAKARALihakseen tarkoituksenmukaista neulaa käyttäen.

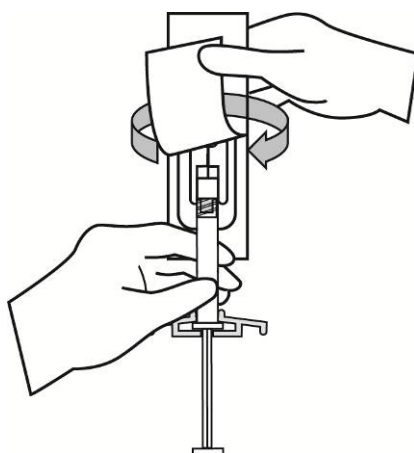
Jos potilas painaa < 90 kg, valitse HARTIALIHAKSEEN annettavaa injektiota varten 1" x **23 G** neula (25,4 mm x 0,64 mm) (neulassa **sininen** kanta). Jos potilas painaa ≥ 90 kg, käytä 1½" x **22 G** neulaa (38,1 mm x 0,72 mm) (neulassa **harmaa** kanta).

Valitse PAKARALIHAKSEEN annettavaa injektiota varten 1½" x **22 G** neula (38,1 mm x 0,72 mm) (neulassa **harmaa** kanta).

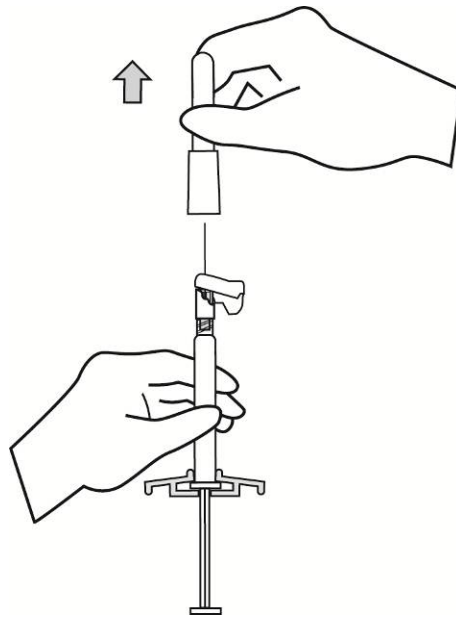
3. Pidä ruiskua kärkisuojuus ylöspäin ja poista kuminen kärkisuojuus kiertämällä se varovasti irti.



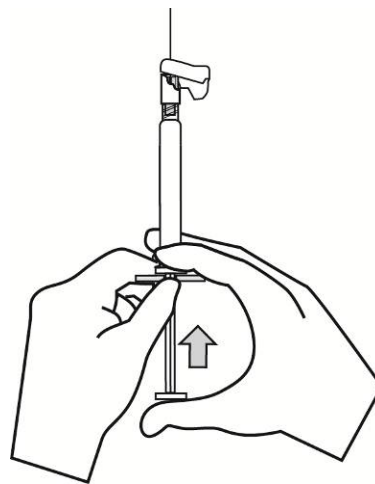
4. Vedä turvaneulan suojapussi auki puoleen väliin. Pitele neulaa muovista suojapussia suojana käyttäen. Pitele ruiskua siten, että ruiskun kärki osoittaa ylöspäin. Kiinnitä turvaneula ruiskuun kiertämällä sitä varovasti, jotta neulan kanta ei murru tai vahingoitu. Tarkista aina vaurioihin ja vuotamiseen viittaavat merkit ennen injektioita antamista.



5. Vedä neulansuojus pois neulasta vetämällä sitä suoraan. Älä kierrä neulansuojusta, koska neula saattaa irrota ruiskusta.

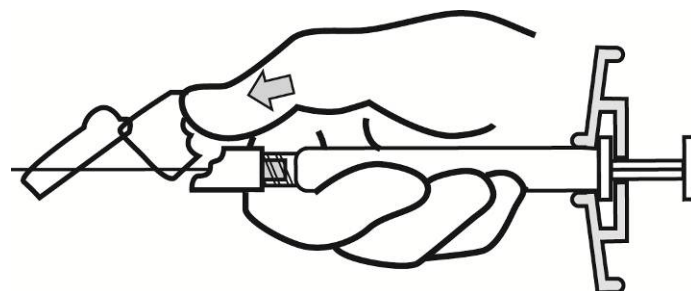


6. Käännä ruisku ja neula pystysuoraan asentoon ylöspäin ja poista ilma ruiskusta. Poista ilma ruiskusta painamalla mäntää varovasti sisäänpäin.

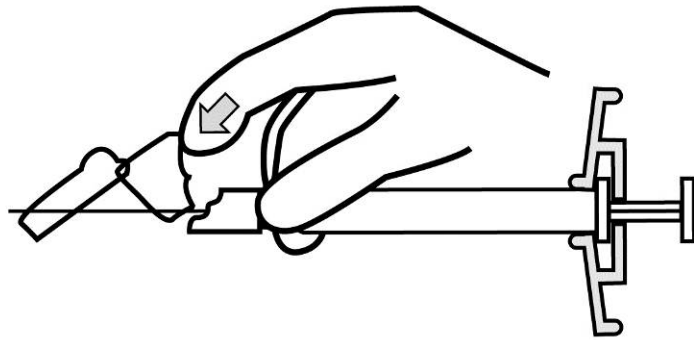


7. Anna ruiskun koko sisältö hitaasti syvälle potilaan hartia- tai pakaralihakseen. **Älä anna laskimoon äläkä ihon alle.**
8. Kun injektio on annettu, paina neulaa peukalolla tai toisen käden sormella (8a, 8b) tai tasaista alustaa (8c) vasten aktivooidaksesi neulansuojuslaitteen. Laitteesta kuuluu naksahdus, kun se on kiinnittynyt. Hävitä ruisku ja neula asianmukaisesti.

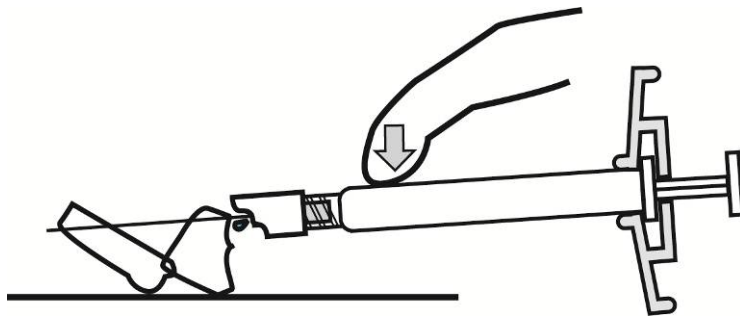
8a



8b



8c



Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.