

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Xeplion 25 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
Xeplion 50 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
Xeplion 75 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
Xeplion 100 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
Xeplion 150 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

25 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 39 mg paliperidonpalmitata u 0,25 ml, što odgovara 25 mg paliperidona.

50 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 78 mg paliperidonpalmitata u 0,5 ml, što odgovara 50 mg paliperidona.

75 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 117 mg paliperidonpalmitata u 0,75 ml, što odgovara 75 mg paliperidona.

100 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 156 mg paliperidonpalmitata u 1 ml, što odgovara 100 mg paliperidona.

150 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 234 mg paliperidonpalmitata u 1,5 ml, što odgovara 150 mg paliperidona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Suspenzija je bijele do gotovo bijele boje. Suspenzija je pH neutralna (otprilike 7,0).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Xeplion je indiciran kao terapija održavanja u liječenju shizofrenije kod odraslih bolesnika stabiliziranih paliperidonom ili risperidonom.

U određenih odraslih bolesnika sa shizofrenijom koji su prethodno imali odgovor na liječenje oralnim oblikom paliperidona ili risperidona, Xeplion se može primijeniti bez prethodne stabilizacije oralnom terapijom ako su psihotični simptomi blagi do umjereni, a potrebno je liječenje dugodjelujućim parenteralnim lijekom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučuje se započeti liječenje lijekom Xeplion dozom od 150 mg 1. dana liječenja te dozom od 100 mg tjedan dana kasnije (8. dan). Obje injekcije primjenjuju se u deltoidni mišić kako bi se brzo postigle terapijske koncentracije (vidjeti dio 5.2). Treća doza mora se primijeniti mjesec dana nakon druge početne doze. Preporučena mjesečna doza održavanja iznosi 75 mg; nekim bolesnicima mogu koristiti niže ili više doze unutar preporučenog raspona od 25 mg do 150 mg ovisno o podnošljivosti i/ili djelotvornosti u svakog pojedinog bolesnika. Bolesnicima s povećanom tjelesnom težinom ili pretilim bolesnicima mogu biti potrebne doze gornjeg dijela raspona (vidjeti dio 5.2). Nakon druge početne doze, mjesečne doze održavanja mogu se primijeniti ili u deltoidni ili u glutealni mišić.

Doza održavanja može se prilagođavati mjesečno. Kod prilagodbe doze treba uzeti u obzir da je Xeplion lijek s produljenim oslobađanjem (vidjeti dio 5.2) te puni učinak doza održavanja možda neće biti vidljiv nekoliko mjeseci.

Prijelaz s oralnog paliperidona s produljenim oslobađanjem ili oralnog risperidona na Xeplion
Xeplion treba uvesti u liječenje kako je opisano iznad, na početku dijela 4.2. Tijekom mjesečne terapije održavanja lijekom Xeplion, u bolesnika prethodno stabiliziranih na različitim dozama paliperidona u obliku tableta s produljenim oslobađanjem, injekcijom se mogu postići slične izloženosti paliperidonu u stanju dinamičke ravnoteže. Doze održavanja lijeka Xeplion moraju postići sličnu izloženost u stanju dinamičke ravnoteže što je prikazano prema sljedećem:

Doze paliperidona u obliku tableta s produljenim oslobađanjem i lijeka Xeplion potrebne kako bi se postigla slična izloženost paliperidonu u stanju dinamičke ravnoteže tijekom terapije održavanja u liječenju	
Prethodna doza tablete paliperidona s produljenim oslobađanjem	Injekcija lijeka Xeplion
3 mg dnevno	25-50 mg mjesečno
6 mg dnevno	75 mg mjesečno
9 mg dnevno	100 mg mjesečno
12 mg dnevno	150 mg mjesečno

Kad se Xeplion uvede u liječenje, može se prekinuti prethodno liječenje oralnim paliperidonom ili risperidonom. Neki bolesnici mogu imati korist od postepenog prekida liječenja. Neki bolesnici, koji prelaze s viših peroralnih doza paliperidona (npr., 9-12 mg dnevno) na glutealne injekcije lijeka Xeplion, mogu imati nižu izloženost u plazmi tijekom prvih 6 mjeseci nakon promjene lijeka. Stoga se, alternativno, u obzir može uzeti primjena deltoidnih injekcija tijekom prvih 6 mjeseci.

Prijelaz s risperidona u obliku injekcija s produljenim djelovanjem na Xeplion

Bolesniku koji prelazi s risperidona u obliku injekcija s produljenim djelovanjem, Xeplion treba uvesti umjesto sljedeće predviđene injekcije. Nakon toga Xeplion treba nastaviti primjenjivati u mjesečnim intervalima. Nije potreban jednotjedni početni režim doziranja intramuskularnim injekcijama (1. i 8. dana) kako je opisano ispred u dijelu 4.2. Bolesnici prethodno stabilizirani na različitim dozama dugodjelujućih injekcija risperidona mogu postići sličnu izloženost paliperidonu u stanju dinamičke ravnoteže tijekom terapije održavanja mjesečnim dozama lijeka Xeplion na sljedeći način:

Doze risperidona u obliku injekcija s produljenim djelovanjem i lijeka Xeplion potrebnih kako bi se postigla slična izloženost paliperidonu u stanju dinamičke ravnoteže	
Prethodna doza risperidona u obliku injekcija s produljenim djelovanjem	Injekcija lijeka Xeplion
25 mg svaka 2 tjedna	50 mg mjesečno
37,5 mg svaka 2 tjedna	75 mg mjesečno
50 mg svaka 2 tjedna	100 mg mjesečno

Liječenje antipsihotičkim lijekovima trebalo bi prekidati u skladu s odgovarajućim informacijama navedenim u sažetku opisa svojstava odgovarajućeg lijeka. Ako se prekida liječenje lijekom Xeplion, mora se uzeti u obzir da je to lijek s produljenim oslobađanjem. Potrebno je periodički procjenjivati potrebu za nastavkom primjene lijeka protiv postojećih ekstrapiramidnih simptoma (EPS).

Propuštene doze

Sprječavanje propuštanja doza

Preporučuje se primijeniti drugu početnu dozu lijeka Xeplion tjedan dana nakon prve doze. Kako bi se spriječilo propuštanje doze, bolesniku se druga doza može dati 4 dana prije ili 4 dana nakon roka od jednog tjedna (8. dana). Slično tome, preporučuje se da se treća i sljedeće injekcije nakon uvodnog režima doziranja primjenjuju mjesečno. Kako bi se spriječilo propuštanje mjesečne doze, bolesniku se injekcija može dati do 7 dana prije ili nakon roka od mjesec dana.

Ako se propusti rok za drugu injekciju lijeka Xeplion (8. dan \pm 4 dana), preporuke za ponovno započinjanje doziranja ovise o vremenskom razdoblju koje je prošlo od prve injekcije.

Propuštanje druge početne doze (< 4 tjedna nakon prve injekcije)

Ako je nakon prve injekcije prošlo manje od 4 tjedna, tada bolesniku drugu injekciju od 100 mg u deltoidni mišić treba primijeniti što je prije moguće. Treću injekciju lijeka Xeplion od 75 mg u deltoidni ili glutealni mišić treba primijeniti 5 tjedana nakon prve injekcije (bez obzira na vrijeme primjene druge injekcije). Nakon toga treba slijediti uobičajeni mjesečni ciklus injekcija bilo u deltoidni bilo u glutealni mišić, u dozi od 25 mg do 150 mg, ovisno o podnošljivosti i/ili djelotvornosti u pojedinog bolesnika.

Propuštanje druge početne doze (4-7 tjedana nakon prve injekcije)

Ako je nakon prve injekcije lijeka Xeplion prošlo 4 do 7 tjedana, doziranje treba nastaviti s dvije injekcije po 100 mg na sljedeći način:

1. injekcija u deltoidni mišić što je prije moguće
2. druga injekcija u deltoidni mišić tjedan dana kasnije
3. nastavak uobičajenog mjesečnog ciklusa injekcija u deltoidni ili u glutealni mišić u dozi od 25 mg do 150 mg, ovisno o podnošljivosti i/ili djelotvornosti u pojedinog bolesnika.

Propuštanje druge početne doze (> 7 tjedana nakon prve injekcije)

Ako je nakon prve injekcije lijeka Xeplion prošlo više od 7 tjedana, doziranje treba započeti kako je ispred opisano za prvo početno uvođenje lijeka Xeplion.

Propuštanje mjesečne doze održavanja (1 mjesec do 6 tjedana)

Nakon početnih doza, preporučuje se mjesečni ciklus injekcija lijeka Xeplion. Ako je od posljednje injekcije prošlo manje od 6 tjedana, tada što je prije moguće treba primijeniti dozu na kojoj je bolesnik prethodno stabiliziran, a zatim nastaviti s injekcijama u mjesečnim intervalima.

Propuštanje mjesečne doze održavanja (> 6 tjedana do 6 mjeseci)

Ako je od posljednje injekcije lijeka Xeplion prošlo više od 6 tjedana, preporučuje se sljedeće:

Za bolesnike stabilizirane na dozama od 25 do 100 mg

1. injekcija u deltoidni mišić što je prije moguće u istoj dozi na kojoj je bolesnik bio prethodno stabiliziran
2. druga injekcija u deltoidni mišić (ista doza) tjedan dana kasnije (8. dan)
3. nastavak uobičajenog mjesečnog ciklusa injekcija bilo u deltoidni bilo u glutealni mišić, u dozi od 25 mg do 150 mg, ovisno o podnošljivosti i/ili djelotvornosti u pojedinog bolesnika.

Za bolesnike stabilizirane na dozi od 150 mg

1. injekcija u deltoidni mišić što je prije moguće, u dozi od 100 mg
2. druga injekcija u deltoidni mišić tjedan dana kasnije (8. dan), u dozi od 100 mg
3. nastavak uobičajenog mjesečnog ciklusa injekcija u deltoidni ili u glutealni mišić, u dozi od 25 mg do 150 mg, ovisno o podnošljivosti i/ili djelotvornosti u pojedinog bolesnika.

Propuštanje mjesečne doze održavanja (> 6 mjeseci)

Ako je od posljednje injekcije lijeka Xeplion prošlo više od 6 mjeseci, doziranje treba započeti kako je ispred opisano za prvo početno uvođenje lijeka Xeplion.

Posebne populacije

Starije osobe

Djelotvornost i sigurnost primjene u osoba starijih od 65 godina nisu ustanovljene.

Općenito, preporučene doze lijeka Xeplion za starije bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom iste su kao i za mlađe odrasle bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom. Međutim, budući da stariji bolesnici mogu imati oslabljenu bubrežnu funkciju, može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti odjeljak *Oštećenje bubrega* ispod za preporuke o doziranju u bolesnika s oštećenjem bubrega).

Oštećenje bubrega

Xeplion nije sustavno ispitivan u bolesnika s bubrežnim oštećenjem (vidjeti dio 5.2). U bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina ≥ 50 do < 80 ml/min) preporučuje se započeti liječenje lijekom Xeplion dozom od 100 mg prvog dana te dozom od 75 mg tjedan dana kasnije. Obje doze primjenjuju se u deltoidni mišić. Preporučena mjesečna doza održavanja je 50 mg, s rasponom od 25 mg do 100 mg, ovisno o podnošljivosti i/ili djelotvornosti u pojedinog bolesnika.

Xeplion se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim bubrežnim oštećenjem (klirens kreatinina < 50 ml/min) (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetre

Na temelju iskustva s oralnim oblikom paliperidona, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Budući da paliperidon nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, u takvih se bolesnika preporučuje oprez (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Xeplion u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Xeplion je namijenjen samo za intramuskularnu primjenu. Ne smije se primijeniti niti jednim drugim putem. Lijek treba injicirati polako, duboko u deltoidni ili glutealni mišić. Svaku injekciju treba primijeniti zdravstveni radnik. Potrebno je primijeniti samo jednu injekciju. Doza se ne smije davati podijeljena na više injekcija.

Doze koje se daju 1. i 8. dana moraju se primijeniti u deltoidni mišić kako bi se brzo postigle terapijske koncentracije lijeka (vidjeti dio 5.2). Nakon druge početne doze, mjesečne doze održavanja mogu se primijeniti ili u deltoidni ili u glutealni mišić. U slučaju boli ili teškog podnošenja nelagode na mjestu uboda, treba razmotriti promjenu mjesta primjene iz glutealnog u deltoidni mišić (i obrnuto)

(vidjeti dio 4.8). Također se preporučuje primjenjivati lijek naizmjenice u lijevu i desnu stranu (vidjeti u nastavku).

Upute za primjenu i rukovanje lijekom Xeplion navedene su u Uputi o lijeku (informacije namijenjene samo zdravstvenim radnicima).

Primjena u deltoidni mišić

Preporučena veličina igle za primjenu početnih i daljnjih doza lijeka Xeplion u deltoidni mišić određena je tjelesnom težinom bolesnika. Za bolesnike tjelesne težine ≥ 90 kg preporučuje se igla dimenzija 38,1 mm x 0,72 mm (1½ inča, veličina 22 gauge (G)). Za bolesnike tjelesne težine < 90 kg, preporučuje se igla dimenzija 25,4 mm x 0,64 mm (1 inč, veličina 23 G). Pri primjeni u deltoidni mišić, injekcije treba primjenjivati naizmjenice u lijevi i desni deltoidni mišić.

Primjena u glutealni mišić

Za primjenu doza održavanja lijeka Xeplion u glutealni mišić preporučuje se igla dimenzija 38,1 mm x 0,72 mm (1½ inča, veličina 22 G). Injekciju treba primijeniti u gornji vanjski kvadrant glutealnog područja. Pri primjeni u glutealni mišić, injekcije treba primjenjivati naizmjenice u lijevi i desni glutealni mišić.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, na risperidon ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjena u bolesnika u stanju akutne agitacije ili teškog psihotičnog stanja

Xeplion se ne smije koristiti u liječenju stanja akutne agitacije ili teških psihotičnih stanja kad je potrebna trenutna kontrola simptoma.

QT interval

Potreban je oprez kod propisivanja paliperidona bolesnicima s poznatom bolešću srca i krvnih žila ili obiteljskom anamnezom produljenja QT intervala, kao i kod istodobne primjene lijekova koji produljuju QT interval.

Maligni neuroleptički sindrom

Kod primjene paliperidona može se javiti maligni neuroleptički sindrom (MNS), obilježen hipertermijom, rigiditetom mišića, nestabilnošću autonomnog živčanog sustava, promjenama svijesti i povišenim razinama kreatin fosfokinaze u serumu. Dodatni klinički znakovi mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Ako se u bolesnika pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na MNS, potrebno je prekinuti primjenu paliperidona.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidni simptomi

Lijekovi koji imaju svojstva antagonista dopaminskih receptora povezani su s indukcijom tardivne diskinezije, koju obilježavaju ritmički nevoljni pokreti, pretežno jezika i/ili lica. Ako se pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti prekid primjene svih antipsihotika, uključujući i paliperidon.

U bolesnika koji istodobno uzimaju psihostimulans (npr. metilfenidat) i paliperidon potreban je oprez, jer se prilikom prilagodbe doziranja jednog ili oba lijeka mogu pojaviti ekstrapiramidni simptomi. Preporučeno je postupno ukidanje liječenja psihostimulansima (vidjeti dio 4.5).

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza bile su prijavljene uz Xeplion. Tijekom postmarketinškog praćenja, agranulocitoza je bila prijavljena vrlo rijetko (< 1/10 000 bolesnika). Bolesnike s klinički značajnim sniženjem broja leukocita u povijesti bolesti ili leukopenijom/neutropenijom koja je izazvana lijekovima, treba pratiti tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja, a na prvi znak klinički značajnog pada leukocita, bez prisustva drugih uzročnih faktora, u obzir treba uzeti prestanak uzimanja lijeka Xeplion. Bolesnike s klinički značajnom neutropenijom treba pažljivo pratiti zbog moguće vrućice ili drugih simptoma ili znakova infekcije, te ih hitno liječiti u slučaju pojave takvih simptoma ili znakova. Bolesnici s teškom neutropenijom (apsolutni broj neutrofila < 1 x 10⁹/l) trebaju prestati uzimati Xeplion, te im je potrebno pratiti leukocite do oporavka.

Reakcije preosjetljivosti

Anafilaktičke reakcije u bolesnika koji su prethodno podnosili oralni risperidon ili oralni paliperidon rijetko su prijavljivane tijekom postmarketinškog iskustva (vidjeti dijelove 4.1 i 4.8).

Ako se pojave reakcije preosjetljivosti, primjenu lijeka Xeplion treba prekinuti; započeti opće suportivne mjere kako je klinički prikladno i pratiti bolesnika dok se znakovi i simptomi ne povuku (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Hiperglikemija i dijabetes melitus

Hiperglikemija, dijabetes melitus i egzacerbacija već postojećeg dijabetesa uključujući dijabetičku komu i ketoacidozu, prijavljeni su tijekom liječenja paliperidonom. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje, sukladno uobičajenim smjernicama primjene antipsihotika. Bolesnike koji se liječe lijekom Xeplion, treba pratiti zbog simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s dijabetes melitusom treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja kontrole glukoze.

Povećanje tjelesne težine

Značajno povećanje težine prijavljeno je pri uzimanju lijeka Xeplion. Težinu je potrebno redovito kontrolirati.

Primjena u bolesnika s tumorima ovisnim o prolaktinu

Ispitivanja kulture tkiva ukazuju da prolaktin u ljudi može stimulirati rast stanica tumora dojke. Iako u dosadašnjim kliničkim i epidemiološkim studijama nije ustanovljena jasna poveznica s primjenom antipsihotika, preporučuje se oprez u bolesnika s relevantnom poviješću bolesti. Paliperidon treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s postojećim tumorom koji može biti ovisan o prolaktinu.

Ortostatska hipotenzija

Usljed toga što djeluje kao alfa-blokator, paliperidon može u nekih bolesnika uzrokovati ortostatsku hipotenziju.

Na temelju skupnih podataka iz tri placebom kontrolirana ispitivanja s fiksnom dozom tableta paliperidona s produljenim oslobađanjem (3, 6, 9 i 12 mg), u trajanju od 6 tjedana, ortostatska hipotenzija bila je zabilježena u 2,5% bolesnika liječenih oralnim paliperidonom, u usporedbi s 0,8% ispitanika koji su primali placebo. Xeplion treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s poznatom bolešću srca i krvnih žila (npr. srčano zatajenje, infarkt miokarda ili ishemija, smetnje provođenja), cerebrovaskularnom bolešću ili stanjima koja su predispozicija za hipotenziju (npr. dehidracija i hipovolemija).

Napadaji

Xeplion treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s napadajima u povijesti bolesti ili drugim stanjima koja mogu sniziti konvulzivni prag.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega koncentracije paliperidona u plazmi su povišene te se stoga preporučuje prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega. Ne preporučuje se primjena lijeka Xeplion u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje jetre

Nema podataka za bolesnike s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C). Preporučuje se oprez ako se paliperidon primjenjuje u takvih bolesnika.

Stariji bolesnici s demencijom

Xeplion nije ispitivan u starijih bolesnika s demencijom. Xeplion treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s demencijom koji imaju faktore rizika za moždani udar.

Smatra se da iskustvo iz ispitivanja risperidona prikazano u daljnjem tekstu vrijedi i za paliperidon.

Ukupni mortalitet

Metaanaliza 17 kontroliranih kliničkih ispitivanja pokazala je da stariji bolesnici s demencijom koji se liječe drugim atipičnim antipsihoticima, uključujući risperidon, aripiprazol, olanzapin i kvetiapin imaju povećan rizik od smrti u odnosu na placebo. Incidencija mortaliteta iznosila je 4% u bolesnika liječenih risperidonom, u usporedbi s 3,1% u bolesnika koji su primali placebo.

Cerebrovaskularne nuspojave

U randomiziranim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u populaciji s demencijom, zabilježen je oko 3 puta veći rizik za cerebrovaskularne nuspojave uz primjenu nekih atipičnih antipsihotika, uključujući risperidon, aripiprazol i olanzapin. Nije poznat mehanizam tog povećanog rizika.

Parkinsonova bolest i demencija s Lewyjevim tjelešcima

Liječnici trebaju procijeniti koliko korisni učinci nadilaze rizike pri propisivanju lijeka Xeplion bolesnicima s Parkinsonovom bolešću ili demencijom s Lewyjevim tjelešcima jer obje skupine mogu imati povećan rizik razvoja malignog neuroleptičkog sindroma kao i povećanu osjetljivost na antipsihotike. Uz ekstrapiramidne simptome, ta povećana osjetljivost može uključivati konfuziju, tupost i posturalnu nestabilnost s čestim padovima.

Prijapizam

Zabilježeno je da antipsihotički lijekovi (uključujući risperidon) s blokirajućim djelovanjem na alfa-adrenergičke receptore mogu izazvati priapizam. Tijekom postmarketinškog praćenja, priapizam je također zabilježen pri peroralnoj primjeni paliperidona, koji je aktivni metabolit risperidona. Bolesnike treba uputiti da potraže hitnu liječničku pomoć u slučaju da priapizam ne prođe za 4 sata.

Regulacija tjelesne temperature

Antipsihoticima se pripisuje poremećaj sposobnosti organizma da snizi osnovnu tjelesnu temperaturu. Preporučuje se odgovarajuća skrb kad se Xeplion propisuje bolesnicima izloženima uvjetima koji pridonose povišenju osnovne tjelesne temperature, npr., intenzivnom vježbanju, ekstremnim vrućinama, istodobnom uzimanju lijekova s antikolinergičkim djelovanjem ili uvjetima dehidracije.

Venska tromboembolija

Tijekom liječenja antipsihoticima zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Budući da bolesnici koji se liječe antipsihoticima često imaju stečene faktore rizika za razvoj venske tromboembolije, prije i tijekom liječenja lijekom Xeplion potrebno je utvrditi sve moguće faktore rizika za vensku tromboemboliju i poduzeti preventivne mjere.

Antiemetski učinak

U nekliničkim ispitivanjima paliperidona opažen je antiemetski učinak. Ako se javi u ljudi, taj učinak može prikriti znakove i simptome predoziranja nekim lijekovima ili stanja poput opstrukcije crijeva, Reyevog sindroma i tumora mozga.

Primjena

Treba paziti da se izbjegne nehотиčno injiciranje lijeka Xeplion u krvnu žilu.

Intraoperacijski sindrom meke šarenice

Intraoperacijski sindrom meke šarenice (engl. *Intraoperative floppy iris syndrome*; IFIS), primijećen je tijekom operacije katarakte u bolesnika liječenih lijekovima koji imaju učinak alfa 1 adrenergičkih antagonista, poput lijeka Xeplion (vidjeti dio 4.8).

IFIS može povećati rizik za nastanak komplikacija oka tijekom i nakon operacije. Prije operativnog zahvata, oftalmolog kirurg mora biti upoznat sa statusom trenutnog ili prethodnog uzimanja lijekova koji imaju učinak alfa 1 adrenergičkih antagonista. Potencijalna korist od prekida liječenja alfa 1 blokatorima prije operacije katarakte nije utvrđena, te mora biti procijenjena u odnosu na rizik vezan uz prekid antipsihotičkog liječenja.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Preporučuje se oprez kad se Xeplion propisuje zajedno s lijekovima koji produljuju QT interval, npr. antiaritmici IA skupine (npr. kinidin, dizopiramid), antiaritmici III skupine (npr. amiodaron, sotalol), nekim antihistaminicima, nekim drugim antipsihoticima i nekim antimalaricima (npr. meflokin). Ovaj popis je okviran i nije cjelovit.

Mogućnost djelovanja lijeka Xeplion na druge lijekove

Ne očekuje se da bi paliperidon izazivao klinički značajne farmakokinetičke interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem izoenzima citokroma P450.

S obzirom da paliperidon primarno utječe na središnji živčani sustav (SŽS) (vidjeti dio 4.8), Xeplion treba primjenjivati uz oprez u kombinaciji s drugim lijekovima s centralnim djelovanjem, npr. anksioliticima, većinom antipsihotika, hipnoticima, opijatima i sl., ili s alkoholom.

Paliperidon može antagonizirati učinak levodope i drugih dopaminskih agonista. Ako je takva kombinacija neophodna, naročito u krajnjem stadiju Parkinsonove bolesti, trebalo bi propisati najnižu djelotvornu dozu svakog od lijekova.

Zbog potencijala lijeka Xeplion da izazove ortostatsku hipotenziju (vidjeti dio 4.4), može se uočiti aditivan učinak kad se taj lijek primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji imaju takav potencijal, npr. drugim antipsihoticima ili tricikličkim antidepressivima.

Preporučuje se oprez ako se paliperidon primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji snižuju konvulzivni prag (tj. fenotiazinima ili butirofenonima, tricikličkim antidepressivima ili selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, tramadolom, meflokinom itd.).

Istodobna primjena oralnih paliperidon tableta s produljenim oslobađanjem u stanju dinamičke ravnoteže (12 mg jednom dnevno) s divalproeksatrij tabletama s produljenim oslobađanjem (500 mg do 2000 mg jednom dnevno) nije utjecala na farmakokinetiku valproata u stanju dinamičke ravnoteže.

Nisu provedena ispitivanja interakcija između lijeka Xeplion i litija; međutim, nije vjerojatna pojava farmakokinetičke interakcije.

Mogućnost djelovanja drugih lijekova na Xeplion

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da CYP2D6 i CYP3A4 mogu biti minimalno uključeni u metabolizam paliperidona, ali nema dokaza niti *in vitro* niti *in vivo* da ti izoenzimi imaju značajnu ulogu u metabolizmu paliperidona. Istodobna primjena oralnog oblika paliperidona s paroksetinom, snažnim inhibitorom CYP2D6, nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku paliperidona.

Istodobna primjena oralnih paliperidon tableta s produljenim oslobađanjem jednom dnevno i karbamazepina u dozi od 200 mg dvaput na dan uzrokovala je sniženje prosječnog C_{max} i AUC paliperidona u stanju dinamičke ravnoteže za oko 37%. To sniženje je u znatnoj mjeri uzrokovano 35%-tnim porastom bubrežnog klirensa paliperidona, koji je vjerojatno rezultat indukcije bubrežnog P-glikoproteina karbamazepinom. Neznatno smanjenje količine djelatne tvari koja se u nepromijenjenom obliku izluči u urinu ukazuje da na mali učinak na metabolizam putem CYP ili na bioraspoloživost paliperidona dok se primjenjuje zajedno s karbamazepinom. Kod primjene viših doza karbamazepina može doći do većih sniženja plazmatske koncentracije paliperidona. Kad se uvodi karbamazepin, dozu lijeka Xeplion trebalo bi ponovno procijeniti i po potrebi povisiti. Obrnuto, kad se karbamazepin ukida, dozu lijeka Xeplion trebalo bi ponovno procijeniti i po potrebi sniziti.

Istodobna primjena jedne doze oralnih paliperidon tableta s produljenim oslobađanjem od 12 mg s divalproeksatrij tabletama s produljenim oslobađanjem (dvije tablete od 500 mg jednom na dan) dovela je do povećanja C_{max} i AUC paliperidona za oko 50%, što je vjerojatno rezultat povećane oralne apsorpcije. Budući da nije opažen učinak na sustavni klirens, ne očekuju se klinički značajne interakcije između divalproeksatrij tableta s produljenim oslobađanjem i Xeplion intramuskularne injekcije. Ova interakcija nije ispitivana s lijekom Xeplion.

Istodobna primjena lijeka Xeplion s risperidonom ili oralnim paliperidonom

Budući da je paliperidon glavni aktivni metabolit risperidona, potreban je oprez kada se lijek Xeplion primjenjuje istodobno s risperidonom ili s oralnim paliperidonom kroz duže vremensko razdoblje. Sigurnosni podaci koji uključuju istodobnu primjenu lijeka Xeplion s drugim antipsihoticima su ograničeni.

Istodobna primjena lijeka Xeplion sa psihostimulansima

Istodobna primjena psihostimulansa (npr. metilfenidata) i paliperidona može dovesti do ekstrapiramidnih simptoma prilikom promjene u terapiji jednim ili drugim lijekom (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o primjeni paliperidona u trudnoći. U istraživanjima na životinjama paliperidonpalmitat injiciran intramuskularno i paliperidon primijenjen peroralno nisu bili teratogeni, ali su opaženi drugi oblici reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). U novorođenčadi koja su tijekom trećeg tromjesečja trudnoće izložena paliperidonu, nakon rođenja postoji rizik pojave nuspojava koje

uključuju ekstrapiramidne i/ili simptome ustezanja, koje mogu varirati u težini i trajanju. Prijavljene su agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distres i poremećaj hranjenja. Prema tome, novorođenčad je potrebno pažljivo nadzirati. Xeplion se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako to nije neophodno.

Dojenje

Ako dojilja prima terapijske doze, paliperidon se izlučuje u majčino mlijeko u tolikoj mjeri da su vjerojatni učinci na dojenče. Xeplion se ne treba primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nisu opaženi relevantni učinci.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Paliperidon može imati mali ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog mogućih učinaka na živčani sustav i vid, poput sedacije, somnolencije, sinkope i zamagljenog vida (vidjeti dio 4.8). Stoga bolesnicima treba savjetovati da ne voze i ne upravljaju strojevima dok se ne ustanovi njihova osobna osjetljivost na Xeplion.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima bile su insomnija, glavobolja, anksioznost, infekcija gornjih dišnih puteva, reakcija na mjestu injekcije, parkinsonizam, povećana težina, akatizija, agitacija, sedacija/somnolencija, mučnina, konstipacija, omaglica, mišićno-koštana bol, tahikardija, tremor, bol u abdomenu, povraćanje, proljev, umor i distonija. Od navedenih nuspojava, pokazalo se da su akatizija i sedacija/somnolencija ovisne o dozi.

Tablični prikaz nuspojava

U daljnjem tekstu navedene su sve nuspojave zabilježene s paliperidonom, prema kategoriji učestalosti koje su procijenjene u kliničkim ispitivanjima s paliperidonpalmitatom. Za učestalost pojavljivanja korištena je sljedeća klasifikacija: *vrlo često* ($\geq 1/10$); *često* ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); *manje često* ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); *rijetko* ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); *vrlo rijetko* ($< 1/10\ 000$); i *nepoznato* (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave				
	Učestalost				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato ^a
Infekcije i infestacije		infekcije gornjih dišnih puteva, infekcija urinarnog trakta, influenza	pneumonija, bronhitis, infekcija dišnih puteva, sinusitis, cistitis, infekcija uha, tonzilitis, onihomikoza, celulitis, supkutani apsces	infekcija oka, akarodermatitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava			smanjen broj leukocita, anemija	neutropenija, trombocitopenija, povišen broj eozinofila	agranulocitosa
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost		anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija ^b		neprijmjerena sekrecija antidiuretskog hormona, prisutnost glukoze u urinu	

Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperglikemija, povećana težina, smanjena težina, smanjen tek	dijabetes melitus ^d , hiperinzulinemija, pojačan tek, anoreksija, povišena razina triglicerida u krvi, povišena razina kolesterola u krvi	dijabetička ketoacidoza, hipoglikemija, polidipsija	intoksikacija vodom
Psihijatrijski poremećaji	insomnija ^e	agitacija, depresija, anksioznost	poremećaj spavanja, manija, smanjen libido, nervoza, noćne more	katatonija, stanje konfuzije, somnambulizam, afektivna tupost, anorgazmija	poremećaj hranjenja povezan sa spavanjem
Poremećaji živčanog sustava		parkinsonizam ^c , akatizija ^c , sedacija/somnolencija, distonija ^c , omaglica, diskinezija ^c , tremor, glavobolja	tardivna diskinezija, sinkopa, psihomotorna hiperaktivnost, posturalna omaglica, poremećaj pozornosti, disartrija, disgeuzija, hipoestezija, parestezija	maligni neuroleptički sindrom, cerebralna ishemija, neodgovaranje na podražaje, gubitak svijesti, smanjena razina svijesti, konvulzije ^e , poremećaj ravnoteže, nenormalna koordinacija, titubacija glave	dijabetička koma
Poremećaji oka			zamagljen vid, konjunktivitis, suho oko	glaukom, poremećaj kretanja očiju, okretanje očiju, fotofobija, pojačana lakrimacija, hiperemija oka	sindrom meke šarenice (intraoperacijski)
Poremećaji uha i labirinta			vertoglavica, tinitus, bol u uhu		
Srčani poremećaji		tahikardija	atrioventrikularni blok, poremećaj provođenja, produljeni QT interval na elektrokardiogramu, sindrom posturalne ortostatske tahikardije, bradikardija, abnormalnosti u elektrokardiogramu, palpitacije	atrijska fibrilacija, sinusna aritmija	
Krvožilni poremećaji		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska hipotenzija	plućna embolija, venska tromboza, navale crvenila	ishemija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		kašalj, nazalna kongestija	dispneja, faringolaringealna bol, epistaksa	sindrom apneje pri spavanju, pulmonalna kongestija, kongestija dišnih puteva, krepitacije, piskanje	hiperventilacija, pneumonija, aspiracija, disfonija
Poremećaji probavnog sustava		bol u abdomenu, povraćanje, mučnina, konstipacija, proljev, dispepsija, zubobolja	nelagoda u abdomenu, gastroenteritis, disfagija, suha usta, flatulencija	pankreatitis, opstrukcija crijeva, otečen jezik, inkontinencija stolice, fekaloma, heilitis	ileus
Poremećaji jetre i žuči		povišene transaminaze	povišena gama-glutamilttransferaza, povišeni jetreni enzimi		žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			urtikarija, pruritus, osip, alopecija, ekcem, suha koža, eritem, akne	osip uzrokovan lijekom, hiperkeratoza, seboreični dermatitis, perut	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, angioedem, promjena boje kože

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mišićno-koštana bol, bol u leđima, artralgija	povišena kreatin fosfokinaza u krvi, mišićni spazmi, ukočenost zglobova, mišićna slabost	rabdomioliza, oticanje zglobova	nenormalno držanje
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			urinarna inkontinencija, polakizurija, dizurija	urinarna retencija	
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje					neonatalni sindrom ustezanja lijeka (vidjeti dio 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		amenoreja	erektilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije, poremećaj menstruacije ^e , ginekomastija, galaktoreja, spolna disfunkcija, bol u dojkama	prijapizam, nelagoda u dojkama, nabreklost dojki, povećanje dojki, vaginalni iscjedak	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		pireksija, astenija, umor, reakcija na mjestu injekcije	edem lica, edemi ^c , povišena tjelesna temperatura, nenormalan hod, bol u prsištu, nelagoda u prsištu, malaksalost, induracija	hipotermija, zimica, žeđ, sindrom ustezanja lijeka, apsces na mjestu injekcije, celulitis na mjestu injekcije, cista na mjestu injekcije, hematoma na mjestu injekcije	snižena tjelesna temperatura, nekroza na mjestu injekcije, ulkus na mjestu injekcije
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			pad		

^a Učestalost nuspojava je određena kao „nepoznato” jer nisu bile zabilježene u kliničkim ispitivanjima s paliperidonpalmitatom. One su proizašle ili iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet čija se učestalost ne može odrediti ili su proizašle iz podataka kliničkih ispitivanja s risperidonom (bilo kojom formulacijom) ili oralnim paliperidonom i/ili iz prijava nakon stavljanja lijeka u promet.

^b Vidjeti „Hiperprolaktinemija” niže.

^c Vidjeti „Ekstrapiramidni simptomi” niže.

^d U placebo-kontroliranim ispitivanjima, dijabetes melitus je bio prijavljen u 0,32% ispitanika liječenih lijekom Xeplion u usporedbi sa stopom od 0,39% u placebo skupini. Ukupna incidencija iz svih kliničkih ispitivanja bila je 0,65% kod svih ispitanika liječenih lijekom Xeplion.

^e **Insomnija uključuje:** inicijalnu insomniju, insomniju održavanja sna; **Konvulzije uključuju:** grand mal konvulzije; **Edem uključuje:** generalizirani edem, periferni edem, tjestasti edem. **Menstrualni poremećaj uključuje:** zakašnjelu menstruaciju, neredovite menstruacije, oligomenoreju.

Nuspojave zabilježene s formulacijama risperidona

Paliperidon je aktivni metabolit risperidona, stoga je profil nuspojava ovih tvari (uključujući oralne formulacije i one koje se primjenjuju injekcijom) međusobno povezan.

Opis odabranih nuspojava

Anafilaktičke reakcije

Rijetko su prijavljeni slučajevi anafilaktičkih reakcija nakon primjene injekcije Xepliona tijekom postmarketinškog iskustva u bolesnika koji su prethodno podnosili oralni risperidon ili oralni paliperidon (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu primjene

Najčešće zabilježena nuspojava povezana s mjestom primjene injekcije bila je bol. Većinom su te reakcije bile blage do umjerene. U svim ispitivanjima faze 2 i faze 3 s lijekom Xeplion učestalost i intenzitet boli na mjestu primjene, koje su ispitanici ocjenjivali vizualnom analognom skalom, s

vremenom su se smanjivali. Ispitanici su primjenu lijeka u deltoidni mišić ocijenili nešto bolnijima od odgovarajuće primjene injekcija u glutealni mišić. Druge reakcije na mjestu primjene bile su većinom blage, a obuhvaćale su induraciju (često), pruritus (manje često) i čvoriće (rijetko).

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

EPS je uključio objedinjenu analizu sljedećih izraza: Parkinsonizam (koji uključuje hipersekreciju slinane, mišićno-koštano ukočenost, parkinsonizam, slinjenje, rigidnost s fenomenom zupčanika, bradikineziju, hipokineziju, izraz lica u obliku maske, mišićnu napetost, akineziju, nuhalni rigiditet, rigiditet mišića, hod tipičan za parkinsonizam, abnormalan glabelarni refleks, te parkinsonski tremor u mirovanju), akatizija (uključuje akatiziju, nemir, hiperkineziju i sindrom nemirnih nogu), diskinezija (diskinezija, mišićni trzaji, koreoatetoza, atetoza i mioklonus), distonija (uključuje distoniju, hipertoniju, tortikolis, nevoljne mišićne kontrakcije, kontrakturu mišića, blefarospazam, okulogiraciju, paralizu jezika, spazam lica, laringospazam, miotoniju, opistotonus, orofaringealni spazam, pleurotonus, spazam jezika i trizmus), te tremor. Potrebno je napomenuti da je uključen širi spektar simptoma koji ne moraju nužno biti ekstrapiramidnog porijekla.

Porast tjelesne težine

U 13-tjednom ispitivanju s početnom dozom od 150 mg, udio ispitanika s abnormalnim porastom tjelesne težine $\geq 7\%$ imao je trend proporcionalan dozi, pri čemu je incidencija u skupini koja je primala placebo iznosila 5% u usporedbi sa 6%, 8% i 13% u bolesnika koji su primali Xeplion u dozi od 25 mg, 100 mg, odnosno 150 mg.

Tijekom 33-tjednog otvorenog prijelaznog razdoblja/razdoblja održavanja u dugotrajnom ispitivanju prevencije ponovne pojave bolesti, taj je kriterij ispunilo 12% bolesnika liječenih lijekom Xeplion (porast tjelesne težine $\geq 7\%$ od dvostruko slijepe faze do postizanja mjere ishoda); prosječna (SD) promjena tjelesne težine od početka otvorene faze iznosila je +0,7 (4,79) kg.

Hiperprolaktinemija

U kliničkim ispitivanjima zabilježen je porast medijana razine serumskog prolaktina u ispitanika oba spola koji su primali Xeplion. Nuspojave koje mogu ukazivati na porast razine prolaktina (npr. amenoreja, galaktoreja, poremećaj menstruacije i ginekomastija) ukupno su zabilježene u $< 1\%$ ispitanika.

Učinci skupine lijekova

Kod primjene antipsihotika može doći do produljenja QT intervala, ventrikularnih aritmija (ventrikularne fibrilacije, ventrikularne tahikardije), iznenadne neobjašnjive smrti, zastoja srca i torsade de pointes.

Uz liječenje antipsihoticima zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije, uključujući slučajeve plućne embolije i duboke venske tromboze (učestalost je nepoznata).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Općenito, očekivani znakovi i simptomi su oni koji proizlaze iz prekomjerno izraženih poznatih farmakoloških učinaka paliperidona, tj. pospanost i sedacija, tahikardija i hipotenzija, produljenje QT intervala i ekstrapiramidni simptomi. U jednog bolesnika nakon predoziranja oralnim oblikom

paliperidona zabilježene su torsade de pointes i ventrikularna fibrilacija. U slučaju akutnog predoziranja mora se uzeti u obzir mogućnost uzrokovanja predoziranja većim brojem lijekova.

Zbrinjavanje

Kod procjene potrebnog liječenja i oporavka treba uzeti u obzir produljeno oslobađanje lijeka i dugi poluvijek eliminacije paliperidona. Ne postoji specifični antidot za paliperidon. Potrebno je primijeniti opće potporne mjere. Treba uspostaviti i održavati prohodnost dišnih puteva te osigurati odgovarajuću oksigenaciju i ventilaciju.

Potrebno je odmah započeti s nadzorom kardiovaskularne funkcije koji treba obuhvatiti i kontinuirano elektrokardiografsko praćenje kako bi se uočile moguće aritmije. Hipotenziju i cirkulatorni kolaps treba liječiti odgovarajućim mjerama kao što su intravenska nadoknada tekućine i/ili simpatomimetici. U slučaju jakih ekstrapiramidnih simptoma treba primijeniti antikolinergičke lijekove. Bolesnika je potrebno strogo nadzirati i pratiti sve do oporavka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psiholeptici, drugi antipsihotici. ATK oznaka: N05AX13

Xeplion sadrži racemičnu smjesu (+) i (-) paliperidona.

Mehanizam djelovanja

Paliperidon je selektivni blokator djelovanja monoamina, čija se farmakološka svojstva razlikuju od klasičnih neuroleptika. Paliperidon se snažno veže na serotoninske 5-HT₂ i dopaminske D₂ receptore. Paliperidon ujedno blokira i alfa 1 adrenergičke receptore te u nešto manjoj mjeri H₁-histaminske i alfa 2 adrenergičke receptore. Farmakološko djelovanje (+) i (-) enantiomera paliperidona je kvalitativno i kvantitativno slično.

Paliperidon se ne veže na kolinergičke receptore. Iako je paliperidon snažan antagonist D₂-receptora, za koji se vjeruje da ublažava pozitivne simptome shizofrenije, on uzrokuje manju katepsiju i manje smanjuje motoričke funkcije nego klasični neuroleptici. Dominantni središnji antagonizam serotonina može umanjiti svojstvo paliperidona da uzrokuje ekstrapiramidne nuspojave.

Klinička djelotvornost

Akutno liječenje shizofrenije

Djelotvornost lijeka Xeplion u akutnom liječenju shizofrenije utvrđena je u četiri kratkotrajna (jedno u trajanju od 9 tjedana i tri u trajanju od 13 tjedana), dvostruko slijepa, randomizirana, placebo-kontrolirana ispitivanja s fiksnom dozom lijeka, provedena u hospitaliziranih odraslih bolesnika s akutnim relapsom koji su ispunjavali DSM-IV kriterije za shizofreniju. Fiksne doze lijeka Xeplion u tim su ispitivanjima primijenjene 1., 8. i 36. dana u 9-tjednom ispitivanju te dodatno i 64. dana u 13-tjednom ispitivanju. Tijekom akutnog liječenja shizofrenije lijekom Xeplion nije bilo potrebno dodavati druge oralne antipsihotike. Primarna mjera ishoda djelotvornosti definirana je kao smanjenje rezultata na ljestvici pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS), ukupan zbroj prikazan je u tablici ispod. PANSS ljestvica validirani je upitnik s više čestica koji se sastoji od pet faktora za procjenu pozitivnih simptoma, negativnih simptoma, neorganiziranih misli, nekontroliranog neprijateljskog ponašanja/uzbuđenja te anksioznosti/depresije. Funkcioniranje bolesnika ocijenjeno je pomoću ljestvice osobnog i društvenog funkcioniranja (Personal and Social Performance, PSP). Ljestvica PSP je validirana ljestvica koju ispunjava liječnik, a koja mjeri osobno i društveno funkcioniranje u četiri područja: društveno korisne aktivnosti (rad i učenje), osobne i društvene veze, briga za sebe te disruptivno i agresivno ponašanje.

U 13-tjednom ispitivanju (n = 636) u kojem su tri fiksne doze lijeka Xeplion (početna injekcija od 150 mg u deltoidni mišić te 3 injekcije u glutealni ili deltoidni mišić od 25 mg/4 tjedna, 100 mg/4 tjedna ili 150 mg/4 tjedna) uspoređivane s placebom, sve tri doze lijeka Xeplion bile su superiorne placebo u poboljšanju ukupnog rezultata na PANSS ljestvici. U tom su ispitivanju skupine koje su primale doze od 100 mg/4 tjedna i 150 mg/4 tjedna imale statistički značajno bolji rezultat na PSP ljestvici u odnosu na placebo, ali skupine koje su primale dozu od 25 mg/4 tjedna nisu. Ovi rezultati podupiru djelotvornost tijekom cijelog trajanja liječenja a poboljšanje rezultata PANSS opaženo je već 4. dana, dok su se skupine koje su primale doze lijeka Xeplion od 25 mg i 150 mg do 8. dana značajno razlikovale od placeba.

Druga ispitivanja također su pokazala statistički značajne rezultate u korist lijeka Xeplion, osim za dozu od 50 mg u jednom ispitivanju (vidjeti donju tablicu).

Ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (PANSS) - ukupan rezultat - promjena od početnih do završnih vrijednosti s prijenosom zadnjeg opažanja (LOCF) za ispitivanja R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 i R092670-PSY-3007: niz primarnih analiza djelotvornosti					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*					
Srednja početna vrijednost (SD)	n = 160 86,8 (10,31)	n = 155 86,9 (11,99)		n = 161 86,2 (10,77)	n = 160 88,4 (11,70)
Srednja promjena (SD)					
p-vrijednost (vs. placebo)	-2,9 (19,26) --	-8,0 (19,90) 0,034	--	-11,6 (17,63) <0,001	-13,2 (18,48) <0,001
R092670-PSY-3003					
Srednja početna vrijednost (SD)	n = 132 92,4 (12,55)		n = 93 89,9 (10,78)	n = 94 90,1 (11,66)	n = 30 92,2 (11,72)
Srednja promjena (SD)					
p-vrijednost (vs. placebo)	-4,1 (21,01) --	--	-7,9 (18,71) 0,193	-11,0 (19,06) 0,019	-5,5 (19,78) --
R092670-PSY-3004					
Srednja početna vrijednost (SD)	n = 125 90,7 (12,22)	n = 129 90,7 (12,25)	n = 128 91,2 (12,02)	n = 131 90,8 (11,70)	
Srednja promjena (SD)					
p-vrijednost (vs. placebo)	-7,0 (20,07) --	-13,6 (21,45) 0,015	-13,2 (20,14) 0,017	-16,1 (20,36) <0,001	--
R092670-SCH-201					
Srednja početna vrijednost (SD)	n = 66 87,8 (13,90)		n = 63 88,0 (12,39)	n = 68 85,2 (11,09)	
Srednja promjena (SD)					
p-vrijednost (vs. placebo)	6,2 (18,25) --	--	-5,2 (21,52) 0,001	-7,8 (19,40) <0,0001	--

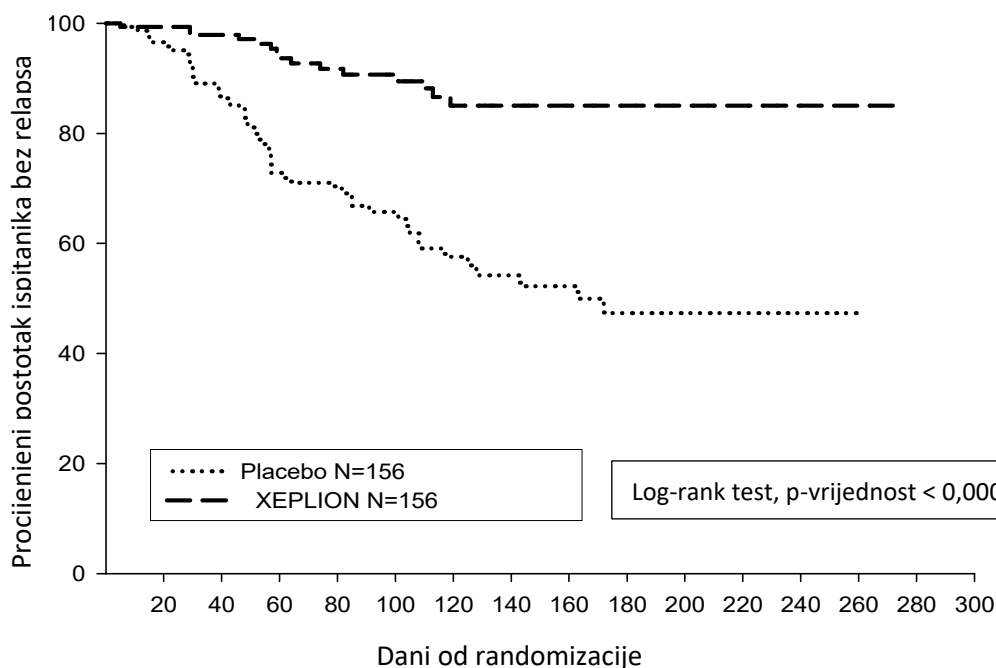
* U ispitivanju R092670-PSY-3007 svi ispitanici u skupinama koje su primale Xeplion dobili su 1. dana početnu dozu od 150 mg, a nakon toga dodijeljene doze.

Napomena: Negativna promjena rezultata označava poboljšanje.

Održavanje kontrole simptoma i odgađanje relapsa shizofrenije

Djelotvornost lijeka Xeplion u održavanju kontrole simptoma i odgađanju ponovnog nastupa shizofrenije utvrđena je u dugotrajnom, dvostruko slijepom, placebo-kontroliranom kliničkom ispitivanju s fleksibilnom dozom lijeka, u koje je bilo uključeno 849 odraslih bolesnika koji su ispunili DSM-IV kriterije za shizofreniju i nisu bili starije dobi. Ispitivanje je obuhvaćalo 33-tjednu otvorenu fazu akutnog liječenja i stabilizacije, randomiziranu, dvostruko slijepu, placebo-kontroliranu fazu praćenja kako bi se uočio relaps, te otvoreni nastavak ispitivanja u trajanju od 52 tjedna. U ispitivanju su korištene doze lijeka Xeplion od 25, 50, 75 i 100 mg, koje su primijenjene mjesečno; doza od

75 mg bila je dozvoljena samo u 52-tjednom otvorenom nastavku ispitivanja. Ispitanici su tijekom 9-tjednog prijelaznog razdoblja inicijalno primili fleksibilne doze lijeka Xeplion (25-100 mg), nakon čega je slijedilo 24-tjedno razdoblje održavanja u kojem je PANSS rezultat morao biti ≤ 75 . Prilagodba doze bila je dozvoljena samo u prvih 12 tjedana razdoblja održavanja. U dvostruko slijepoj fazi različitog trajanja, ukupno 410 stabiliziranih bolesnika randomizirano je ili u skupinu koja je primala Xeplion (medijan trajanja 171 dan [raspon 1 do 407 dana]) ili u skupinu koja je primala placebo (medijan trajanja 105 dana [raspon 8 do 441 dan]) sve dok nisu ponovno nastupili simptomi shizofrenije. Ispitivanje je zbog djelotvornosti prekinuto prije završetka, jer je u bolesnika koji su primali Xeplion zabilježeno značajno dulje vrijeme do ponovnog nastupa bolesti ($p < 0,0001$; slika 1) u usporedbi s placebom (omjer rizika = 4,32; 95% CI: 2,4-7,7).



Slika 1: Kaplan-Meierova procjena vremena do ponovnog relapsa – interim analiza (niz interim analiza u populaciji koja se namjeravala liječiti)

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Xeplion u svim podskupinama pedijatrijske populacije sa shizofrenijom. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Paliperidonpalmitat je ester palmitinske kiseline i paliperidona te je predlijek paliperidona. Zbog izuzetno slabe topljivosti u vodi, paliperidonpalmitat se nakon intramuskularne injekcije sporo otapa prije nego se hidrolizira u paliperidon i apsorbira u sistemsku cirkulaciju. Nakon jednokratne intramuskularne doze koncentracije paliperidona u plazmi postupno rastu i dostižu najvišu koncentraciju za medijan T_{max} od 13 dana. Oslobođanje djelatne tvari počinje već prvog dana i traje najmanje 4 mjeseca.

Nakon jednokratne doze (25-150 mg) primijenjene intramuskularno injekcijom u deltoidni mišić, zabilježena je prosječno 28% viša C_{max} u usporedbi s injekcijom u glutealni mišić. Dvije inicijalne intramuskularne injekcije od 150 mg 1. dana i 100 mg 8. dana omogućavaju brzo postizanje terapijske

koncentracije. Profil oslobađanja i režim doziranja lijeka Xeplion rezultiraju održanim terapijskim koncentracijama. Nakon primjene lijeka Xeplion, ukupna izloženost paliperidonu bila je proporcionalna dozi u rasponu doza od 25-150 mg, a C_{max} je bila manje proporcionalna za doze veće od 50 mg. Prosječni omjer najviše i najniže koncentracije lijeka u stanju dinamičke ravnoteže za dozu lijeka Xeplion od 100 mg iznosio je 1,8 nakon primjene u glutealni mišić te 2,2 nakon primjene u deltoidni mišić. Medijan prividnog poluvijeka paliperidona nakon primjene lijeka Xeplion u rasponu doza od 25-150 mg kretao se od 25-49 dana.

Apsolutna bioraspoloživost paliperidonpalmitata nakon primjene lijeka Xeplion iznosi 100%.

Nakon primjene paliperidonpalmitata (+) i (-) enantiomeri paliperidona se međusobno pretvaraju, tako da omjer AUC između (+) i (-) enantiomera iznosi otprilike 1,6-1,8.

Vežanje racemičnog paliperidona na proteine u plazmi iznosi 74%.

Biotransformacija i eliminacija

Tjedan dana po uzimanju jedne oralne doze od 1 mg ^{14}C -paliperidona s trenutnim otpuštanjem, 59% doze izlučeno je u urinu u nepromijenjenom obliku, što upućuje na činjenicu da se paliperidon u jetri ne metabolizira u velikoj mjeri. Otprilike 80% primijenjene radioaktivne doze pronađeno je u urinu, a oko 11% u fecesu. *In vivo* su utvrđena četiri metabolička puta, od kojih niti jedan ne predstavlja više od 6,5% doze: dealkilacija, hidroksilacija, dehidrogenacija i razgradnja benzisoksazola. Iako ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da CYP2D6 i CYP3A4 sudjeluju u metabolizmu paliperidona, nema dokaza *in vivo* da ti izoenzimi imaju važnu ulogu u metabolizmu paliperidona. Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da nakon peroralne primjene paliperidona nema zamjetne razlike u prividnom klirensu paliperidona između brzih i sporih metabolizatora supstrata CYP2D6. *In vitro* ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre pokazala su kako paliperidon ne inhibira značajno metabolizam lijekova koje metaboliziraju izoenzimi citokroma P450, uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5.

In vitro ispitivanja pokazala su kako je paliperidon supstrat P-glikoproteina i u visokim koncentracijama slab inhibitor P-glikoproteina. Nisu dostupni podaci *in vivo* i nije utvrđena klinička relevantnost.

Dugodjelujuća injekcija paliperidonpalmitata u usporedbi s oralnim oblikom paliperidona s produljenim oslobađanjem

Xeplion je oblikovan tako da oslobađa paliperidon tijekom razdoblja od mjesec dana, dok se oralni oblik paliperidona s produljenim oslobađanjem uzima svakog dana. Režim uvodnog doziranja lijeka Xeplion (150 mg/100 mg u deltoidni mišić 1./8. dana) oblikovan je tako da se brzo postignu koncentracije paliperidona u stanju dinamičke ravnoteže, bez dodatne primjene oralnih lijekova.

Općenito, ukupne razine lijeka Xeplion u plazmi u uvodnom razdoblju bile su unutar granica izloženosti opaženog pri dozama od 6-12 mg oralnog oblika paliperidona s produljenim oslobađanjem. Primjena početnog režima doziranja lijeka Xeplion omogućila je da bolesnici ostanu u tom rasponu izloženosti 6-12 mg oralnog oblika paliperidona s produljenim oslobađanjem čak i u razdobljima najniže koncentracije lijeka u krvi na dan prije sljedeće doze (8. i 36. dana). Zbog razlike u medijanima farmakokinetičkih profila dvaju lijekova, potreban je oprez kad se izravno uspoređuju njihova farmakokinetička svojstva.

Oštećenje jetre

Paliperidon se u jetri ne metabolizira u velikoj mjeri. Iako Xeplion nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem jetre, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. U ispitivanju oralnog paliperidona u osoba s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B), plazmatske koncentracije slobodnog paliperidona bile su slične kao u zdravih osoba. Paliperidon nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Oštećenje bubrega

Izlučivanje jednokratne oralne doze od 3 mg paliperidon tableta s produljenim oslobađanjem ispitivano je u ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja bubrežne funkcije. Uklanjanje paliperidona se smanjilo sukladno smanjenju procijenjenog klirensa kreatinina. U osoba s poremećajem bubrežne funkcije ukupni klirens paliperidona bio je smanjen za prosječno 32% kod blagog ($CrCl = 50$ do < 80 ml/min), 64% kod umjerenog ($CrCl = 30$ do < 50 ml/min) te 71% kod teškog ($CrCl = 10$ do < 30 ml/min) oštećenja bubrega, što odgovara prosječnom porastu izloženosti (AUC_{inf}) za 1,5; 2,6 odnosno 4,8 puta u odnosu na zdrave ispitanike. Na temelju ograničenog broja podataka o lijeku Xeplion u ispitanika s blagim oštećenjem bubrega i farmakokinetičkih simulacija, preporučuje se smanjenje doze (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

Analiza populacijske farmakokinetike nije ukazala na razlike u farmakokinetici povezane s dobi.

Indeks tjelesne mase (ITM)/tjelesna težina

Farmakokinetička ispitivanja paliperidonpalmitata pokazala su nešto niže (10-20%) plazmatske koncentracije paliperidona u bolesnika s povećanom tjelesnom težinom i pretilih bolesnika u usporedbi s bolesnicima normalne tjelesne težine (vidjeti dio 4.2).

Rasna pripadnost

Analiza populacijske farmakokinetike iz ispitivanja oralnog oblika paliperidona nije ukazala na rasom povezane razlike u farmakokinetici paliperidona nakon primjene lijeka Xeplion.

Spol

Nisu opažene klinički značajne razlike između muškaraca i žena.

Pušački status

Temeljem *in vitro* ispitivanja u kojima su korišteni enzimi ljudske jetre, paliperidon nije supstrat za CYP1A2; pušenje stoga ne bi trebalo utjecati na farmakokinetiku paliperidona. Učinak pušenja na farmakokinetiku paliperidona nije ispitivan s lijekom Xeplion. Analiza populacijske farmakokinetike iz ispitivanja paliperidon tableta s produljenim oslobađanjem pokazala je nešto nižu izloženost paliperidonu u pušača u usporedbi s nepušačima. Ta razlika vjerojatno nije klinički relevantna.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza paliperidonpalmitata (u obliku 1-mjesečne formulacije) primijenjenog intramuskularnom injekcijom kao i peroralno primijenjenog paliperidona na štakorima i psima, pokazala su pretežno farmakološke učinke, poput sedacije i promjena na mliječnim žlijezdama i genitalijama izazvanih prolaktinom. Kod životinja kojima je primijenjen paliperidonpalmitat opažena je upalna reakcija na mjestu primjene intramuskularne injekcije. Ponekad je došlo do stvaranja apscesa.

U ispitivanjima reprodukcije na štakorima s peroralno primijenjenim risperidonom koji se u velikoj mjeri pretvara u paliperidon i u štakora i ljudi, uočeni su štetni učinci na porođajnu težinu i preživljavanje mladunčadi. Nakon intramuskularne primjene paliperidonpalmitata skotnim ženjkama štakora, pri čemu je s najvišom dozom (160 mg/kg/dan) postignuta 4,1 puta veća razina izloženosti nego uz primjenu najveće preporučene doze za ljude od 150 mg, nisu opažene embriotoksičnost ni malformacije. Drugi antagonisti dopamina koji su se davali skotnim životinjama uzrokovali su negativne učinke na učenje i razvoj motorike u mladunčadi.

Paliperidonpalmitat i paliperidon nisu bili genotoksični. U ispitivanjima kancerogenosti peroralne primjene risperidona na štakorima i miševima opažen je povećan broj adenoma hipofize (u miševa), endokrinih adenoma gušterače (u štakora) i adenoma mliječnih žlijezda (u obje vrste). Kancerogeni potencijal intramuskularno primijenjenog paliperidonpalmitata istražen je na štakorima. Utvrđen je statistički značajan porast broja adenokarcinoma mliječnih žlijezda u ženki štakora pri dozama od 10, 30 i 60 mg/kg/mjesec. U mužjaka je uočen značajan porast broja adenoma i karcinoma mliječnih žlijezda pri dozama od 30 i 60 mg/kg/mjesec, što je razina izloženosti 1,2 odnosno 2,2 puta veća od one pri najvećoj preporučenoj dozi za ljude od 150 mg. Ovi tumori mogu biti povezani s produljenim antagonizmom dopamina D2 i hiperprolaktinemijom. Značaj ovih tumorskih nalaza kod glodavaca u smislu rizika za ljude nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

polisorbat 20
polietilenglikol 4000
citratna kiselina hidrat
natrijev hidrogenfosfat, bezvodni
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

25 mg

0,25 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (kopolimer cikloolefina) s čepom klipa, graničnikom i zatvaračem vrha (bromobutilna guma) s jednom sigurnosnom iglom dimenzija 0,72 mm x 38,1 mm (1½ inča, veličina 22G) i jednom sigurnosnom iglom dimenzija 0,64 mm x 25,4 mm (1 inč, veličina 23G).

50 mg

0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (kopolimer cikloolefina) s čepom klipa, graničnikom i zatvaračem vrha (bromobutilna guma) s jednom sigurnosnom iglom dimenzija 0,72 mm x 38,1 mm (1½ inča, veličina 22G) i jednom sigurnosnom iglom dimenzija 0,64 mm x 25,4 mm (1 inč, veličina 23G).

75 mg

0,75 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (kopolimer cikloolefina) s čepom klipa, graničnikom i zatvaračem vrha (bromobutilna guma) s jednom sigurnosnom iglom dimenzija 0,72 mm x 38,1 mm (1½ inča, veličina 22G) i jednom sigurnosnom iglom dimenzija 0,64 mm x 25,4 mm (1 inč, veličina 23G).

100 mg

1 ml suspencije u napunjenoj štrcaljki (kopolimer cikloolefina) s čepom klipa, graničnikom i zatvaračem vrha (bromobutilna guma) s jednom sigurnosnom iglom dimenzija 0,72 mm x 38,1 mm (1½ inča, veličina 22G) i jednom sigurnosnom iglom dimenzija 0,64 mm x 25,4 mm (1 inč, veličina 23G).

150 mg

1,5 ml suspencije u napunjenoj štrcaljki (kopolimer cikloolefina) s čepom klipa, graničnikom i zatvaračem vrha (bromobutilna guma) s jednom sigurnosnom iglom dimenzija 0,72 mm x 38,1 mm (1½ inča, veličina 22G) i jednom sigurnosnom iglom dimenzija 0,64 mm x 25,4 mm (1 inč, veličina 23G).

Veličine pakiranja:

Pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku i 2 igle.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. ožujka 2011.

Datum zadnje obnove odobrenja: 16. prosinca 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Xeplion 150 mg i Xeplion 100 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 156 mg paliperidonpalmitata u 1 ml, što odgovara 100 mg paliperidona.

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 234 mg paliperidonpalmitata u 1,5 ml, što odgovara 150 mg paliperidona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Suspenzija je bijele do gotovo bijele boje. Suspenzija je pH neutralna (otprilike 7,0).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Xeplion je indiciran kao terapija održavanja u liječenju shizofrenije kod odraslih bolesnika stabiliziranih paliperidonom ili risperidonom.

U određenih odraslih bolesnika sa shizofrenijom koji su prethodno imali odgovor na liječenje oralnim oblikom paliperidona ili risperidona, Xeplion se može primijeniti bez prethodne stabilizacije oralnom terapijom ako su psihotični simptomi blagi do umjereni, a potrebno je liječenje dugodjelujućim parenteralnim lijekom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučuje se započeti liječenje lijekom Xeplion dozom od 150 mg 1. dana liječenja te dozom od 100 mg tjedan dana kasnije (8. dan). Obje injekcije primjenjuju se u deltoidni mišić kako bi se brzo postigle terapijske koncentracije (vidjeti dio 5.2). Treća doza mora se primijeniti mjesec dana nakon druge početne doze. Preporučena mjesečna doza održavanja iznosi 75 mg; nekim bolesnicima mogu koristiti niže ili više doze unutar preporučenog raspona od 25 mg do 150 mg ovisno o podnošljivosti i/ili djelotvornosti u svakog pojedinog bolesnika. Bolesnicima s povećanom tjelesnom težinom ili pretilim bolesnicima mogu biti potrebne doze gornjeg dijela raspona (vidjeti dio 5.2). Nakon druge početne doze, mjesečne doze održavanja mogu se primijeniti ili u deltoidni ili u glutealni mišić.

Doza održavanja može se prilagođavati mjesečno. Kod prilagodbe doze treba uzeti u obzir da je Xeplion lijek s produljenim oslobađanjem (vidjeti dio 5.2) te puni učinak doza održavanja možda neće biti vidljiv nekoliko mjeseci.

Prijelaz s oralnog paliperidona s produljenim oslobađanjem ili oralnog risperidona na Xeplion
Xeplion treba uvesti u liječenje kako je opisano iznad, na početku dijela 4.2. Tijekom mjesečne terapije održavanja lijekom Xeplion, u bolesnika prethodno stabiliziranih na različitim dozama paliperidona u obliku tableta s produljenim oslobađanjem, injekcijom se mogu postići slične izloženosti paliperidonu u stanju dinamičke ravnoteže. Doze održavanja lijeka Xeplion moraju postići sličnu izloženost u stanju dinamičke ravnoteže što je prikazano prema sljedećem:

Doze paliperidona u obliku tableta s produljenim oslobađanjem i lijeka Xeplion potrebne kako bi se postigla slična izloženost paliperidonu u stanju dinamičke ravnoteže tijekom terapije održavanja u liječenju	
Prethodna doza tablete paliperidona s produljenim oslobađanjem	Injekcija lijeka Xeplion
3 mg dnevno	25-50 mg mjesečno
6 mg dnevno	75 mg mjesečno
9 mg dnevno	100 mg mjesečno
12 mg dnevno	150 mg mjesečno

Kad se Xeplion uvede u liječenje, može se prekinuti prethodno liječenje oralnim paliperidonom ili risperidonom. Neki bolesnici mogu imati korist od postepenog prekida liječenja. Neki bolesnici, koji prelaze s viših peroralnih doza paliperidona (npr., 9-12 mg dnevno) na glutealne injekcije lijeka Xeplion, mogu imati nižu izloženost u plazmi tijekom prvih 6 mjeseci nakon promjene lijeka. Stoga se, alternativno u obzir može uzeti primjena deltoidnih injekcija tijekom prvih 6 mjeseci.

Prijelaz s risperidona u obliku injekcija s produljenim djelovanjem na Xeplion

Bolesniku koji prelazi s risperidona u obliku injekcija s produljenim djelovanjem, Xeplion treba uvesti umjesto sljedeće predviđene injekcije. Nakon toga Xeplion treba nastaviti primjenjivati u mjesečnim intervalima. Nije potreban jednotjedni početni režim doziranja intramuskularnim injekcijama (1. i 8. dana) kako je opisano ispred u dijelu 4.2. Bolesnici prethodno stabilizirani na različitim dozama dugodjelujućih injekcija risperidona mogu postići sličnu izloženost paliperidonu u stanju dinamičke ravnoteže tijekom terapije održavanja mjesečnim dozama lijeka Xeplion na sljedeći način:

Doze risperidona u obliku injekcija s produljenim djelovanjem i lijeka Xeplion potrebnih kako bi se postigla slična izloženost paliperidonu u stanju dinamičke ravnoteže	
Prethodna doza risperidona u obliku injekcija s produljenim djelovanjem	Injekcija lijeka Xeplion
25 mg svaka 2 tjedna	50 mg mjesečno
37,5 mg svaka 2 tjedna	75 mg mjesečno
50 mg svaka 2 tjedna	100 mg mjesečno

Liječenje antipsihotičkim lijekovima trebalo bi prekidati u skladu s odgovarajućim informacijama navedenim u sažetku opisa svojstava odgovarajućeg lijeka. Ako se prekida liječenje lijekom Xeplion, mora se uzeti u obzir da je to lijek s produljenim oslobađanjem. Potrebno je periodički procjenjivati potrebu za nastavkom primjene lijeka protiv postojećih ekstrapiramidnih simptoma (EPS).

Propuštene doze

Sprječavanje propuštanja doza

Preporučuje se primijeniti drugu početnu dozu lijeka Xeplion tjedan dana nakon prve doze. Kako bi se spriječilo propuštanje doze, bolesniku se druga doza može dati 4 dana prije ili 4 dana nakon roka od jednog tjedna (8. dana). Slično tome, preporučuje se da se treća i sljedeće injekcije nakon uvodnog režima doziranja primjenjuju mjesečno. Kako bi se spriječilo propuštanje mjesečne doze, bolesniku se injekcija može dati do 7 dana prije ili nakon roka od mjesec dana.

Ako se propusti rok za drugu injekciju lijeka Xeplion (8. dan \pm 4 dana), preporuke za ponovno započinjanje doziranja ovise o vremenskom razdoblju koje je prošlo od prve injekcije.

Propuštanje druge početne doze (< 4 tjedna nakon prve injekcije)

Ako je nakon prve injekcije prošlo manje od 4 tjedna, tada bolesniku drugu injekciju od 100 mg u deltoidni mišić treba primijeniti što je prije moguće. Treću injekciju lijeka Xeplion od 75 mg u deltoidni ili glutealni mišić treba primijeniti 5 tjedana nakon prve injekcije (bez obzira na vrijeme primjene druge injekcije). Nakon toga treba slijediti uobičajeni mjesečni ciklus injekcija bilo u

deltoidni bilo u glutealni mišić, u dozi od 25 mg do 150 mg, ovisno o podnošljivosti i/ili djelotvornosti u pojedinog bolesnika.

Propuštanje druge početne doze (4-7 tjedana nakon prve injekcije)

Ako je nakon prve injekcije lijeka Xeplion prošlo 4 do 7 tjedana, doziranje treba nastaviti s dvije injekcije po 100 mg na sljedeći način:

1. injekcija u deltoidni mišić što je prije moguće
2. druga injekcija u deltoidni mišić tjedan dana kasnije
3. nastavak uobičajenog mjesečnog ciklusa injekcija u deltoidni ili u glutealni mišić u dozi od 25 mg do 150 mg, ovisno o podnošljivosti i/ili djelotvornosti u pojedinog bolesnika.

Propuštanje druge početne doze (> 7 tjedana nakon prve injekcije)

Ako je nakon prve injekcije lijeka Xeplion prošlo više od 7 tjedana, doziranje treba započeti kako je ispred opisano za prvo početno uvođenje lijeka Xeplion.

Propuštanje mjesečne doze održavanja (1 mjesec do 6 tjedana)

Nakon početnih doza, preporučuje se mjesečni ciklus injekcija lijeka Xeplion. Ako je od posljednje injekcije prošlo manje od 6 tjedana, tada što je prije moguće treba primijeniti dozu na kojoj je bolesnik prethodno stabiliziran, a zatim nastaviti s injekcijama u mjesečnim intervalima.

Propuštanje mjesečne doze održavanja (> 6 tjedana do 6 mjeseci)

Ako je od posljednje injekcije lijeka Xeplion prošlo više od 6 tjedana, preporučuje se sljedeće:

Za bolesnike stabilizirane na dozama od 25 do 100 mg

1. injekcija u deltoidni mišić što je prije moguće u istoj dozi na kojoj je bolesnik bio prethodno stabiliziran
2. druga injekcija u deltoidni mišić (ista doza) tjedan dana kasnije (8. dan)
3. nastavak uobičajenog mjesečnog ciklusa injekcija bilo u deltoidni bilo u glutealni mišić, u dozi od 25 mg do 150 mg, ovisno o podnošljivosti i/ili djelotvornosti u pojedinog bolesnika.

Za bolesnike stabilizirane na dozi od 150 mg

1. injekcija u deltoidni mišić što je prije moguće, u dozi od 100 mg
2. druga injekcija u deltoidni mišić tjedan dana kasnije (8. dan), u dozi od 100 mg
3. nastavak uobičajenog mjesečnog ciklusa injekcija u deltoidni ili u glutealni mišić, u dozi od 25 mg do 150 mg, ovisno o podnošljivosti i/ili djelotvornosti u pojedinog bolesnika.

Propuštanje mjesečne doze održavanja (> 6 mjeseci)

Ako je od posljednje injekcije lijeka Xeplion prošlo više od 6 mjeseci, doziranje treba započeti kako je ispred opisano za prvo početno uvođenje lijeka Xeplion.

Posebne populacije

Starije osobe

Djelotvornost i sigurnost primjene u osoba starijih od 65 godina nisu ustanovljene.

Općenito, preporučene doze lijeka Xeplion za starije bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom iste su kao i za mlađe odrasle bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom. Međutim, budući da stariji bolesnici mogu imati oslabljenu bubrežnu funkciju, može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti odjeljak *Oštećenje bubrega* ispod za preporuke o doziranju u bolesnika s oštećenjem bubrega).

Oštećenje bubrega

Xeplion nije sustavno ispitivan u bolesnika s bubrežnim oštećenjem (vidjeti dio 5.2). U bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina ≥ 50 do < 80 ml/min) preporučuje se započeti liječenje lijekom Xeplion dozom od 100 mg prvog dana te dozom od 75 mg tjedan dana kasnije. Obje doze primjenjuju se u deltoidni mišić. Preporučena mjesečna doza održavanja je 50 mg, s rasponom od 25 mg do 100 mg, ovisno o podnošljivosti i/ili djelotvornosti u pojedinog bolesnika.

Xeplion se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim bubrežnim oštećenjem (klirens kreatinina < 50 ml/min) (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetre

Na temelju iskustva s oralnim oblikom paliperidona, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Budući da paliperidon nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, u takvih se bolesnika preporučuje oprez (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Xeplion u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Xeplion je namijenjen samo za intramuskularnu primjenu. Ne smije se primijeniti niti jednim drugim putem. Lijek treba injicirati polako, duboko u deltoidni ili glutealni mišić. Svaku injekciju treba primijeniti zdravstveni radnik. Potrebno je primijeniti samo jednu injekciju. Doza se ne smije davati podijeljena na više injekcija.

Doze koje se daju 1. i 8. dana moraju se primijeniti u deltoidni mišić kako bi se brzo postigle terapijske koncentracije lijeka (vidjeti dio 5.2). Nakon druge početne doze, mjesečne doze održavanja mogu se primijeniti ili u deltoidni ili u glutealni mišić. U slučaju boli ili teškog podnošenja nelagode na mjestu uboda, treba razmotriti promjenu mjesta primjene iz glutealnog u deltoidni mišić (i obrnuto) (vidjeti dio 4.8). Također se preporučuje primjenjivati lijek naizmjenice u lijevu i desnu stranu (vidjeti u nastavku).

Upute za primjenu i rukovanje lijekom Xeplion navedene su u Uputi o lijeku (informacije namijenjene samo zdravstvenim radnicima).

Primjena u deltoidni mišić

Preporučena veličina igle za primjenu početnih i daljnjih doza lijeka Xeplion u deltoidni mišić određena je tjelesnom težinom bolesnika. Za bolesnike tjelesne težine ≥ 90 kg preporučuje se igla dimenzija 38,1 mm x 0,72 mm (1½ inča, veličina 22 gauge (G)). Za bolesnike tjelesne težine < 90 kg, preporučuje se igla dimenzija 25,4 mm x 0,64 mm (1 inč, veličina 23 G). Pri primjeni u deltoidni mišić, injekcije treba primjenjivati naizmjenice u lijevi i desni deltoidni mišić.

Primjena u glutealni mišić

Za primjenu doza održavanja lijeka Xeplion u glutealni mišić preporučuje se igla dimenzija 38,1 mm x 0,72 mm (1½ inča, veličina 22 G). Injekciju treba primijeniti u gornji vanjski kvadrant glutealnog područja. Pri primjeni u glutealni mišić, injekcije treba primjenjivati naizmjenice u lijevi i desni glutealni mišić.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, na risperidon ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjena u bolesnika u stanju akutne agitacije ili teškog psihotičnog stanja

Xeplion se ne smije koristiti u liječenju stanja akutne agitacije ili teških psihotičnih stanja kad je potrebna trenutna kontrola simptoma.

QT interval

Potreban je oprez kod propisivanja paliperidona bolesnicima s poznatom bolešću srca i krvnih žila ili obiteljskom anamnezom produljenja QT intervala, kao i kod istodobne primjene lijekova koji produljuju QT interval.

Maligni neuroleptički sindrom

Kod primjene paliperidona može se javiti maligni neuroleptički sindrom (MNS), obilježen hipertermijom, rigiditetom mišića, nestabilnošću autonomnog živčanog sustava, promjenama svijesti i povišenim razinama kreatin fosfokinaze u serumu. Dodatni klinički znakovi mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Ako se u bolesnika pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na MNS, potrebno je prekinuti primjenu paliperidona.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidni simptomi

Lijekovi koji imaju svojstva antagonista dopaminskih receptora povezani su s indukcijom tardivne diskinezije, koju obilježavaju ritmički nevoljni pokreti, pretežno jezika i/ili lica. Ako se pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti prekid primjene svih antipsihotika, uključujući i paliperidon.

U bolesnika koji istodobno uzimaju psihostimulans (npr. metilfenidat) i paliperidon potreban je oprez, jer se prilikom prilagodbe doziranja jednog ili oba lijeka mogu pojaviti ekstrapiramidni simptomi. Preporučeno je postupno ukidanje liječenja psihostimulansima (vidjeti dio 4.5).

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza bile su prijavljene uz Xeplion. Tijekom postmarketinškog praćenja, agranulocitoza je bila prijavljena vrlo rijetko (< 1/10 000 bolesnika). Bolesnike s klinički značajnim sniženjem broja leukocita u povijesti bolesti ili leukopenijom/neutropenijom koja je izazvana lijekovima, treba pratiti tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja, a na prvi znak klinički značajnog pada leukocita, bez prisustva drugih uzročnih faktora, u obzir treba uzeti prestanak uzimanja lijeka Xeplion. Bolesnike s klinički značajnom neutropenijom treba pažljivo pratiti zbog moguće vrućice ili drugih simptoma ili znakova infekcije, te ih hitno liječiti u slučaju pojave takvih simptoma ili znakova. Bolesnici s teškom neutropenijom (apsolutni broj neutrofila < 1 x 10⁹/l) trebaju prestati uzimati Xeplion, te im je potrebno pratiti leukocite do oporavka.

Reakcije preosjetljivosti

Anafilaktičke reakcije u bolesnika koji su prethodno podnosili oralni risperidon ili oralni paliperidon rijetko su prijavljivane tijekom postmarketinškog iskustva (vidjeti dijelove 4.1 i 4.8).

Ako se pojave reakcije preosjetljivosti, primjenu lijeka Xeplion treba prekinuti; započeti opće suportivne mjere kako je klinički prikladno i pratiti bolesnika dok se znakovi i simptomi ne povuku (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Hiperglikemija i dijabetes melitus

Hiperglikemija, dijabetes melitus i egzacerbacija već postojećeg dijabetesa uključujući dijabetičku komu i ketoacidozu, prijavljeni su tijekom liječenja paliperidonom. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje, sukladno uobičajenim smjernicama primjene antipsihotika. Bolesnike koji se liječe lijekom Xeplion, treba pratiti zbog simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s dijabetes melitusom treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja kontrole glukoze.

Povećanje tjelesne težine

Značajno povećanje težine prijavljeno je pri uzimanju lijeka Xeplion. Težinu je potrebno redovito kontrolirati.

Primjena u bolesnika s tumorima ovisnim o prolaktinu

Ispitivanja kulture tkiva ukazuju da prolaktin u ljudi može stimulirati rast stanica tumora dojke. Iako u dosadašnjim kliničkim i epidemiološkim studijama nije ustanovljena jasna poveznica s primjenom antipsihotika, preporučuje se oprez u bolesnika s relevantnom poviješću bolesti. Paliperidon treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s postojećim tumorom koji može biti ovisan o prolaktinu.

Ortostatska hipotenzija

Uslijed toga što djeluje kao alfa-blokator, paliperidon može u nekih bolesnika uzrokovati ortostatsku hipotenziju.

Na temelju skupnih podataka iz tri placebo kontrolirana ispitivanja s fiksnom dozom tableta paliperidona s produljenim oslobađanjem (3, 6, 9 i 12 mg), u trajanju od 6 tjedana, ortostatska hipotenzija bila je zabilježena u 2,5% bolesnika liječenih oralnim paliperidonom, u usporedbi s 0,8% ispitanika koji su primali placebo. Xeplion treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s poznatom bolešću srca i krvnih žila (npr., srčano zatajenje, infarkt miokarda ili ishemija, smetnje provođenja), cerebrovaskularnom bolešću ili stanjima koja su predispozicija za hipotenziju (npr. dehidracija i hipovolemija).

Napadaji

Xeplion treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s napadajima u povijesti bolesti ili drugim stanjima koja mogu sniziti konvulzivni prag.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega koncentracije paliperidona u plazmi su povišene te se stoga preporučuje prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega. Ne preporučuje se primjena lijeka Xeplion u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje jetre

Nema podataka za bolesnike s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C). Preporučuje se oprez ako se paliperidon primjenjuje u takvih bolesnika.

Stariji bolesnici s demencijom

Xeplion nije ispitivan u starijih bolesnika s demencijom. Xeplion treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s demencijom koji imaju faktore rizika za moždani udar.

Smatra se da iskustvo iz ispitivanja risperidona prikazano u daljnjem tekstu vrijedi i za paliperidon.

Ukupni mortalitet

Metaanaliza 17 kontroliranih kliničkih ispitivanja pokazala je da stariji bolesnici s demencijom koji se liječe drugim atipičnim antipsihoticima, uključujući risperidon, aripiprazol, olanzapin i kvetiapin imaju povećan rizik od smrti u odnosu na placebo. Incidencija mortaliteta iznosila je 4% u bolesnika liječenih risperidonom, u usporedbi s 3,1% u bolesnika koji su primali placebo.

Cerebrovaskularne nuspojave

U randomiziranim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u populaciji s demencijom, zabilježen je oko 3 puta veći rizik za cerebrovaskularne nuspojave uz primjenu nekih atipičnih

antipsihotika, uključujući risperidon, aripiprazol i olanzapin. Nije poznat mehanizam tog povećanog rizika.

Parkinsonova bolest i demencija s Lewyjevim tjelešcima

Liječnici trebaju procijeniti koliko korisni učinci nadilaze rizike pri propisivanju lijeka Xeplion bolesnicima s Parkinsonovom bolešću ili demencijom s Lewyjevim tjelešcima jer obje skupine mogu imati povećan rizik razvoja malignog neuroleptičkog sindroma kao i povećanu osjetljivost na antipsihotike. Uz ekstrapiramidne simptome, ta povećana osjetljivost može uključivati konfuziju, tupost i posturalnu nestabilnost s čestim padovima.

Prijapizam

Zabilježeno je da antipsihotički lijekovi (uključujući risperidon) s blokirajućim djelovanjem na alfa-adrenergičke receptore mogu izazvati priapizam. Tijekom postmarketinškog praćenja, priapizam je također zabilježen pri peroralnoj primjeni paliperidona, koji je aktivni metabolit risperidona. Bolesnike treba uputiti da potraže hitnu liječničku pomoć u slučaju da priapizam ne prođe za 4 sata.

Regulacija tjelesne temperature

Antipsihoticima se pripisuje poremećaj sposobnosti organizma da snizi osnovnu tjelesnu temperaturu. Preporučuje se odgovarajuća skrb kad se Xeplion propisuje bolesnicima izloženima uvjetima koji pridonose povišenju osnovne tjelesne temperature, npr., intenzivnom vježbanju, ekstremnim vrućinama, istodobnom uzimanju lijekova s antikolinergičkim djelovanjem ili uvjetima dehidracije.

Venska tromboembolija

Tijekom liječenja antipsihoticima zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Budući da bolesnici koji se liječe antipsihoticima često imaju stečene faktore rizika za razvoj venske tromboembolije, prije i tijekom liječenja lijekom Xeplion potrebno je utvrditi sve moguće faktore rizika za vensku tromboemboliju i poduzeti preventivne mjere.

Antiemetski učinak

U nekliničkim ispitivanjima paliperidona opažen je antiemetski učinak. Ako se javi u ljudi, taj učinak može prikriti znakove i simptome predoziranja nekim lijekovima ili stanja poput opstrukcije crijeva, Reyevog sindroma i tumora mozga.

Primjena

Treba paziti da se izbjegne nehотиčno injiciranje lijeka Xeplion u krvnu žilu.

Intraoperacijski sindrom meke šarenice

Intraoperacijski sindrom meke šarenice (engl. *Intraoperative floppy iris syndrome*; IFIS), primijećen je tijekom operacije katarakte u bolesnika liječenih lijekovima koji imaju učinak alfa 1a adrenergičkih antagonista, poput lijeka Xeplion (vidjeti dio 4.8).

IFIS može povećati rizik za nastanak komplikacija oka tijekom i nakon operacije. Prije operativnog zahvata, oftalmolog kirurg mora biti upoznat sa statusom trenutnog ili prethodnog uzimanja lijekova koji imaju učinak alfa 1a adrenergičkih antagonista. Potencijalna korist od prekida liječenja alfa 1 blokatorima prije operacije katarakte nije utvrđena, te mora biti procijenjena u odnosu na rizik vezan uz prekid antipsihotičkog liječenja.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Preporučuje se oprez kad se Xeplion propisuje zajedno s lijekovima koji produljuju QT interval, npr. antiaritmici IA skupine (npr. kinidin, dizopiramid), antiaritmici III skupine (npr. amiodaron, sotalol), nekim antihistaminicima, nekim drugim antipsihoticima i nekim antimalaricima (npr. meflokin). Ovaj popis je okviran i nije cjelovit.

Mogućnost djelovanja lijeka Xeplion na druge lijekove

Ne očekuje se da bi paliperidon izazivao klinički značajne farmakokinetičke interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem izoenzima citokroma P450.

S obzirom da paliperidon primarno utječe na središnji živčani sustav (SŽS) (vidjeti dio 4.8), Xeplion treba primjenjivati uz oprez u kombinaciji s drugim lijekovima s centralnim djelovanjem, npr. anksioliticima, većinom antipsihotika, hipnoticima, opijatima i sl., ili s alkoholom.

Paliperidon može antagonizirati učinak levodope i drugih dopaminskih agonista. Ako je takva kombinacija neophodna, naročito u krajnjem stadiju Parkinsonove bolesti, trebalo bi propisati najnižu djelotvornu dozu svakog od lijekova.

Zbog potencijala lijeka Xeplion da izazove ortostatsku hipotenziju (vidjeti dio 4.4), može se uočiti aditivni učinak kad se taj lijek primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji imaju takav potencijal, npr. drugim antipsihoticima ili tricikličkim antidepresivima.

Preporučuje se oprez ako se paliperidon primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji snižuju konvulzivni prag (tj. fenotiazinima ili butirofenonima, tricikličkim antidepresivima ili selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, tramadolom, meflokinom itd.).

Istodobna primjena oralnih paliperidon tableta s produljenim oslobađanjem u stanju dinamičke ravnoteže (12 mg jednom dnevno) s divalproeksatrij tabletama s produljenim oslobađanjem (500 mg do 2000 mg jednom dnevno) nije utjecala na farmakokinetiku valproata u stanju dinamičke ravnoteže.

Nisu provedena ispitivanja interakcija između lijeka Xeplion i litija; međutim, nije vjerojatna pojava farmakokinetičke interakcije.

Mogućnost djelovanja drugih lijekova na Xeplion

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da CYP2D6 i CYP3A4 mogu biti minimalno uključeni u metabolizam paliperidona, ali nema dokaza niti *in vitro* niti *in vivo* da ti izoenzimi imaju značajnu ulogu u metabolizmu paliperidona. Istodobna primjena oralnog oblika paliperidona s paroksetinom, snažnim inhibitorom CYP2D6, nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku paliperidona.

Istodobna primjena oralnih paliperidon tableta s produljenim oslobađanjem jednom dnevno i karbamazepina u dozi od 200 mg dvaput na dan uzrokovala je sniženje prosječnog C_{max} i AUC paliperidona u stanju dinamičke ravnoteže za oko 37%. To sniženje je u znatnoj mjeri uzrokovano 35%-tnim porastom bubrežnog klirensa paliperidona, koji je vjerojatno rezultat indukcije bubrežnog P-glikoproteina karbamazepinom. Neznatno smanjenje količine djelatne tvari koja se u nepromijenjenom obliku izluči u urin ukazuje da na mali učinak na metabolizam putem CYP ili na bioraspoloživost paliperidona dok se primjenjuje zajedno s karbamazepinom. Kod primjene viših doza karbamazepina može doći do većih sniženja plazmatske koncentracije paliperidona. Kad se uvodi karbamazepin, dozu lijeka Xeplion trebalo bi ponovno procijeniti i po potrebi povisiti. Obrnuto, kad se karbamazepin ukida, dozu lijeka Xeplion trebalo bi ponovno procijeniti i po potrebi sniziti.

Istodobna primjena jedne doze oralnih paliperidon tableta s produljenim oslobađanjem od 12 mg s divalproeksatrij tabletama s produljenim oslobađanjem (dvije tablete od 500 mg jednom na dan) dovela je do povećanja C_{max} i AUC paliperidona za oko 50%, što je vjerojatno rezultat povećane oralne

apsorpcije. Budući da nije opažen učinak na sustavni klirens, ne očekuju se klinički značajne interakcije između divalproeksatrij tableta s produljenim oslobađanjem i Xeplion intramuskularne injekcije. Ova interakcija nije ispitivana s lijekom Xeplion.

Istodobna primjena lijeka Xeplion s risperidonom ili oralnim paliperidonom

Budući da je paliperidon glavni aktivni metabolit risperidona, potreban je oprez kada se lijek Xeplion primjenjuje istodobno s risperidonom ili s oralnim paliperidonom kroz duže vremensko razdoblje. Sigurnosni podaci koji uključuju istodobnu primjenu lijeka Xeplion s drugim antipsihoticima su ograničeni.

Istodobna primjena lijeka Xeplion sa psihostimulansima

Istodobna primjena psihostimulansa (npr. metilfenidata) i paliperidona može dovesti do ekstrapiramidnih simptoma prilikom promjene u terapiji jednim ili drugim lijekom (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o primjeni paliperidona u trudnoći. U istraživanjima na životinjama paliperidonpalmitat injiciran intramuskularno i paliperidon primijenjen peroralno nisu bili teratogeni, ali su opaženi drugi oblici reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). U novorođenčadi koja su tijekom trećeg tromjesečja trudnoće izložena paliperidonu, nakon rođenja postoji rizik pojave nuspojava koje uključuju ekstrapiramidne i/ili simptome ustezanja, koje mogu varirati u težini i trajanju. Prijavljene su agitacija, hipertoničnost, hipotoničnost, tremor, somnolencija, respiratorni distres i poremećaj hranjenja. Prema tome, novorođenčad je potrebno pažljivo nadzirati. Xeplion se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako to nije neophodno.

Dojenje

Ako doji mljeka prima terapijske doze, paliperidon se izlučuje u majčino mljeko u tolikoj mjeri da su vjerojatni učinci na dojenče. Xeplion se ne treba primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nisu opaženi relevantni učinci.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Paliperidon može imati mali ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog mogućih učinaka na živčani sustav i vid, poput sedacije, somnolencije, sinkope i zamagljenog vida (vidjeti dio 4.8). Stoga bolesnicima treba savjetovati da ne voze i ne upravljaju strojevima dok se ne ustanovi njihova osobna osjetljivost na Xeplion.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima bile su insomnija, glavobolja, anksioznost, infekcija gornjih dišnih puteva, reakcija na mjestu injekcije, parkinsonizam, povećana težina, akatizija, agitacija, sedacija/somnolencija, mučnina, konstipacija, omaglica, mišićno-koštana bol, tahikardija, tremor, bol u abdomenu, povraćanje, proljev, umor i distonija. Od navedenih nuspojava, pokazalo se da su akatizija i sedacija/somnolencija ovisne o dozi.

Tablični prikaz nuspojava

U daljnjem tekstu navedene su sve nuspojave zabilježene s paliperidonom, prema kategoriji učestalosti koje su procijenjene u kliničkim ispitivanjima s paliperidonpalmitatom. Za učestalost pojavljivanja korištena je sljedeća klasifikacija: *vrlo često* ($\geq 1/10$); *često* ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); *manje često* ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); *rijetko* ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); *vrlo rijetko* ($< 1/10\ 000$); i *nepoznato* (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave				
	Učestalost				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato ^a
Infekcije i infestacije		infekcije gornjih dišnih puteva, infekcija urinarnog trakta, influenza	pneumonija, bronhitis, infekcija dišnih puteva, sinusitis, cistitis, infekcija uha, tonzilitis, onihomikoza, celulitis, supkutani apsces	infekcija oka, akarodermatitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava			smanjen broj leukocita, anemija	neutropenija, trombocitopenija, povišen broj eozinofila	agranulocitoza
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost		anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija ^b		neprijmjerena sekrecija antidiuretskog hormona, prisutnost glukoze u urinu	
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperglikemija, povećana težina, smanjena težina, smanjen tek	dijabetes melitus ^d , hiperinzulinemija, pojačan tek, anoreksija, povišena razina triglicerida u krvi, povišena razina kolesterola u krvi	dijabetička ketoacidoza, hipoglikemija, polidipsija	intoksikacija vodom
Psihijatrijski poremećaji	insomnija ^e	agitacija, depresija, anksioznost	poremećaj spavanja, manija, smanjen libido, nervoza, noćne more	katatonija, stanje konfuzije, somnambulizam, afektivna tupost, anorgazmija	poremećaj hranjenja povezan sa spavanjem
Poremećaji živčanog sustava		parkinsonizam ^c , akatizija ^c , sedacija/somnolencija, distonija ^e , omaglica, diskinezija ^c , tremor, glavobolja	tardivna diskinezija, sinkopa, psihomotorna hiperaktivnost, posturalna omaglica, poremećaj pozornosti, disartrijska, disgeuzija, hipoestezija, parestezija	maligni neuroleptički sindrom, cerebralna ishemija, neodgovaranje na podražaje, gubitak svijesti, smanjena razina svijesti, konvulzije ^e , poremećaj ravnoteže, nenormalna koordinacija, titubacija glave	dijabetička koma
Poremećaji oka			zamagljen vid, konjunktivitis, suho oko	glaukom, poremećaj kretanja očiju, okretanje očiju, fotofobija, pojačana lakrimacija, hiperemija oka	sindrom meke šarenice (intraoperacijski)
Poremećaji uha i labirinta			vrtočlavlava, tinitus, bol u uhu		

Srčani poremećaji		tahikardija	atrioventrikularni blok, poremećaj provođenja, produljeni QT interval na elektrokardiogramu, sindrom posturalne ortostatske tahikardije, bradikardija, abnormalnosti u elektrokardiogramu, palpitacije	atrijska fibrilacija, sinusna aritmija	
Krvožilni poremećaji		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska hipotenzija	plućna embolija, venska tromboza, navale crvenila	ishemija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		kašalj, nazalna kongestija	dispneja, faringolaringealna bol, epistaksa	sindrom apneje pri spavanju, pulmonalna kongestija, kongestija dišnih puteva, krepitacije, piskanje	hiperventilacija, pneumonija, aspiracija, disfonija
Poremećaji probavnog sustava		bol u abdomenu, povraćanje, mučnina, konstipacija, proljev, dispepsija, zubobolja	nelagoda u abdomenu, gastroenteritis, disfagija, suha usta, flatulencija	pankreatitis, opstrukcija crijeva, otečen jezik, inkontinencija stolice, fekaloma, heilitis	ileus
Poremećaji jetre i žuči		povišene transaminaze	povišena gama-glutamilttransferaza, povišeni jetreni enzimi		žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			urtikarija, pruritus, osip, alopecija, ekcem, suha koža, eritem, akne	osip uzrokovan lijekom, hiperkeratoza, seboreični dermatitis, perut	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, angioedem, promjena boje kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mišićno-koštana bol, bol u leđima, artralgija	povišena kreatin fosfokinaza u krvi, mišićni spazmi, ukočenost zglobova, mišićna slabost	rabdomioliza, oticanje zglobova	nenormalno držanje
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			urinarna inkontinencija, polakizurija, dizurija	urinarna retencija	
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje					neonatalni sindrom ustezanja lijeka (vidjeti dio 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		amenoreja	erektilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije, poremećaj menstruacije ^e , ginekomastija, galaktoreja, spolna disfunkcija, bol u dojčkama	prijapizam, nelagoda u dojčkama, nabreklost dojki, povećanje dojki, vaginalni iscjedak	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		pireksija, astenija, umor, reakcija na mjestu injekcije	edem lica, edemi ^e , povišena tjelesna temperatura, nenormalan hod, bol u prsištu, nelagoda u prsištu, malaksalost, induracija	hipotermija, zimica, žed, sindrom ustezanja lijeka, apsces na mjestu injekcije, celulitis na mjestu injekcije, cista na mjestu injekcije, hematoma na mjestu injekcije	snižena tjelesna temperatura, nekroza na mjestu injekcije, ulkus na mjestu injekcije

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			pad		
--	--	--	-----	--	--

- ^a Učestalost nuspojava je određena kao „nepoznato” jer nisu bile zabilježene u kliničkim ispitivanjima s paliperidonpalmitatom. One su proizašle ili iz spontanih prijava nakon stavljanja lijeka u promet čija se učestalost ne može odrediti ili su proizašle iz podataka kliničkih ispitivanja s risperidonom (bilo kojom formulacijom) ili oralnim paliperidonom i/ili iz prijave nakon stavljanja lijeka u promet.
- ^b Vidjeti „Hiperprolaktinemija” niže.
- ^c Vidjeti „Ekstrapiramidni simptomi” niže.
- ^d U placebo-kontroliranim ispitivanjima, dijabetes melitus je bio prijavljen u 0,32% ispitanika liječenih lijekom Xeplion u usporedbi sa stopom od 0,39% u placebo skupini. Ukupna incidencija iz svih kliničkih ispitivanja bila je 0,65% kod svih ispitanika liječenih lijekom Xeplion.
- ^e **Insomnija uključuje:** inicijalnu insomniju, insomniju održavanja sna; **Konvulzije uključuju:** grand mal konvulzije; **Edem uključuje:** generalizirani edem, periferni edem, tjestasti edem. **Menstrualni poremećaj uključuje:** zakašnjelu menstruaciju, neredovite menstruacije, oligomenoreju.

Nuspojave zabilježene s formulacijama risperidona

Paliperidon je aktivni metabolit risperidona, stoga je profil nuspojava ovih tvari (uključujući oralne formulacije i one koje se primjenjuju injekcijom) međusobno povezan.

Opis odabranih nuspojava

Anafilaktičke reakcije

Rijetko su prijavljeni slučajevi anafilaktičkih reakcija nakon primjene injekcije Xepliona tijekom postmarketinškog iskustva u bolesnika koji su prethodno podnosili oralni risperidon ili oralni paliperidon (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu primjene

Najčešće zabilježena nuspojava povezana s mjestom primjene injekcije bila je bol. Većinom su te reakcije bile blage do umjerene. U svim ispitivanjima faze 2 i faze 3 s lijekom Xeplion učestalost i intenzitet boli na mjestu primjene, koje su ispitanici ocjenjivali vizualnom analognom skalom, s vremenom su se smanjivali. Ispitanici su primjenu lijeka u deltoidni mišić ocijenili nešto bolnijima od odgovarajuće primjene injekcija u glutealni mišić. Druge reakcije na mjestu primjene bile su većinom blage, a obuhvaćale su induraciju (često), pruritus (manje često) i čvoriće (rijetko).

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

EPS je uključio objedinjenu analizu sljedećih izraza: Parkinsonizam (koji uključuje hipersekreciju slina, mišićno-koštanu ukočenost, parkinsonizam, slinjenje, rigidnost s fenomenom zupčanika, bradikineziju, hipokineziju, izraz lica u obliku maske, mišićnu napetost, akineziju, nuhalni rigiditet, rigiditet mišića, hod tipičan za parkinsonizam, abnormalan glabelarni refleks, te parkinsonski tremor u mirovanju), akatizija (uključuje akatiziju, nemir, hiperkineziju i sindrom nemirnih nogu), diskinezija (diskinezija, mišićni trzaji, koreoatetoza, atetoza i mioklonus), distonija (uključuje distoniju, hipertoniju, tortikolis, nevoljne mišićne kontrakcije, kontrakturu mišića, blefarospazam, okulogiraciju, paraliziju jezika, spazam lica, laringospazam, miotoniju, opistotonus, orofaringealni spazam, pleurotonus, spazam jezika i trizmus), te tremor. Potrebno je napomenuti da je uključen širi spektar simptoma koji ne moraju nužno biti ekstrapiramidnog porijekla.

Porast tjelesne težine

U 13-tjednom ispitivanju s početnom dozom od 150 mg, udio ispitanika s abnormalnim porastom tjelesne težine $\geq 7\%$ imao je trend proporcionalan dozi, pri čemu je incidencija u skupini koja je primala placebo iznosila 5% u usporedbi sa 6%, 8% i 13% u bolesnika koji su primali Xeplion u dozi od 25 mg, 100 mg, odnosno 150 mg.

Tijekom 33-tjednog otvorenog prijelaznog razdoblja/razdoblja održavanja u dugotrajnom ispitivanju prevencije ponovne pojave bolesti, taj je kriterij ispunilo 12% bolesnika liječenih lijekom Xeplion (porast tjelesne težine $\geq 7\%$ od dvostruko slijepe faze do postizanja mjere ishoda); prosječna (SD) promjena tjelesne težine od početka otvorene faze iznosila je +0,7 (4,79) kg.

Hiperprolaktinemija

U kliničkim ispitivanjima zabilježen je porast medijana razine serumskog prolaktina u ispitanika oba spola koji su primali Xeplion. Nuspojave koje mogu ukazivati na porast razine prolaktina (npr. amenoreja, galaktoreja, poremećaj menstruacije i ginekomastija) ukupno su zabilježene u < 1% ispitanika.

Učinci skupine lijekova

Kod primjene antipsihotika može doći do produljenja QT intervala, ventrikularnih aritmija (ventrikularne fibrilacije, ventrikularne tahikardije), iznenadne neobjašnjive smrti, zastoja srca i torsade de pointes.

Uz liječenje antipsihoticima zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije, uključujući slučajeve plućne embolije i duboke venske tromboze (učestalost je nepoznata).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Općenito, očekivani znakovi i simptomi su oni koji proizlaze iz prekomjerno izraženih poznatih farmakoloških učinaka paliperidona, tj. pospanost i sedacija, tahikardija i hipotenzija, produljenje QT intervala i ekstrapiramidni simptomi. U jednog bolesnika nakon predoziranja oralnim oblikom paliperidona zabilježene su torsade de pointes i ventrikularna fibrilacija. U slučaju akutnog predoziranja mora se uzeti u obzir mogućnost uzrokovanja predoziranja većim brojem lijekova.

Zbrinjavanje

Kod procjene potrebnog liječenja i oporavka treba uzeti u obzir produljeno oslobađanje lijeka i dugi poluvijek eliminacije paliperidona. Ne postoji specifični antidot za paliperidon. Potrebno je primijeniti opće potporne mjere. Treba uspostaviti i održavati prohodnost dišnih puteva te osigurati odgovarajuću oksigenaciju i ventilaciju.

Potrebno je odmah započeti s nadzorom kardiovaskularne funkcije koji treba obuhvatiti i kontinuirano elektrokardiografsko praćenje kako bi se uočile moguće aritmije. Hipotenziju i cirkulatorni kolaps treba liječiti odgovarajućim mjerama kao što su intravenska nadoknada tekućine i/ili simpatomimetici. U slučaju jakih ekstrapiramidnih simptoma treba primijeniti antikolinergičke lijekove. Bolesnika je potrebno strogo nadzirati i pratiti sve do oporavka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihopleptici, drugi antipsihotici. ATK oznaka: N05AX13

Xeplion sadrži racemičnu smjesu (+) i (-) paliperidona.

Mehanizam djelovanja

Paliperidon je selektivni blokator djelovanja monoamina, čija se farmakološka svojstva razlikuju od klasičnih neuroleptika. Paliperidon se snažno veže na serotoninske 5-HT₂ i dopaminske D₂ receptore. Paliperidon ujedno blokira i alfa 1 adrenergičke receptore te u nešto manjoj mjeri H₁-histaminske i alfa 2 adrenergičke receptore. Farmakološko djelovanje (+) i (-) enantiomera paliperidona je kvalitativno i kvantitativno slično.

Paliperidon se ne veže na kolinergičke receptore. Iako je paliperidon snažan antagonist D₂-receptora, za koji se vjeruje da ublažava pozitivne simptome shizofrenije, on uzrokuje manju katelepsiju i manje smanjuje motoričke funkcije nego klasični neuroleptici. Dominantni središnji antagonizam serotonina može umanjiti svojstvo paliperidona da uzrokuje ekstrapiramidne nuspojave.

Klinička djelotvornost

Akutno liječenje shizofrenije

Djelotvornost lijeka Xeplion u akutnom liječenju shizofrenije utvrđena je u četiri kratkotrajna (jedno u trajanju od 9 tjedana i tri u trajanju od 13 tjedana), dvostruko slijepa, randomizirana, placebo-kontrolirana ispitivanja s fiksnom dozom lijeka, provedena u hospitaliziranih odraslih bolesnika s akutnim relapsom koji su ispunjavali DSM-IV kriterije za shizofreniju. Fiksne doze lijeka Xeplion u tim su ispitivanjima primijenjene 1., 8. i 36. dana u 9-tjednom ispitivanju te dodatno i 64. dana u 13-tjednom ispitivanju. Tijekom akutnog liječenja shizofrenije lijekom Xeplion nije bilo potrebno dodavati druge oralne antipsihotike. Primarna mjera ishoda djelotvornosti definirana je kao smanjenje rezultata na ljestvici pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS), ukupan zbroj prikazan je u tablici ispod. PANSS ljestvica validirani je upitnik s više čestica koji se sastoji od pet faktora za procjenu pozitivnih simptoma, negativnih simptoma, neorganiziranih misli, nekontroliranog neprijateljskog ponašanja/uzbuđenja te anksioznosti/depresije. Funkcioniranje bolesnika ocijenjeno je pomoću ljestvice osobnog i društvenog funkcioniranja (Personal and Social Performance, PSP). Ljestvica PSP je validirana ljestvica koju ispunjava liječnik, a koja mjeri osobno i društveno funkcioniranje u četiri područja: društveno korisne aktivnosti (rad i učenje), osobne i društvene veze, briga za sebe te disruptivno i agresivno ponašanje.

U 13-tjednom ispitivanju (n = 636) u kojem su tri fiksne doze lijeka Xeplion (početna injekcija od 150 mg u deltoidni mišić te 3 injekcije u glutealni ili deltoidni mišić od 25 mg/4 tjedna, 100 mg/4 tjedna ili 150 mg/4 tjedna) uspoređivane s placebom, sve tri doze lijeka Xeplion bile su superiorne placebo u poboljšanju ukupnog rezultata na PANSS ljestvici. U tom su ispitivanju skupine koje su primale doze od 100 mg/4 tjedna i 150 mg/4 tjedna imale statistički značajno bolji rezultat na PSP ljestvici u odnosu na placebo, ali skupine koje su primale dozu od 25 mg/4 tjedna nisu. Ovi rezultati podupiru djelotvornost tijekom cijelog trajanja liječenja a poboljšanje rezultata PANSS opaženo je već 4. dana, dok su se skupine koje su primale doze lijeka Xeplion od 25 mg i 150 mg do 8. dana značajno razlikovale od placeba.

Druga ispitivanja također su pokazala statistički značajne rezultate u korist lijeka Xeplion, osim za dozu od 50 mg u jednom ispitivanju (vidjeti donju tablicu).

Ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (PANSS) - ukupan rezultat - promjena od početnih do završnih vrijednosti s prijenosom zadnjeg opažanja (LOCF) za ispitivanja R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 i R092670-PSY-3007: niz primarnih analiza djelotvornosti					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*					
Srednja početna vrijednost (SD)	n = 160 86,8 (10,31)	n = 155 86,9 (11,99)		n = 161 86,2 (10,77)	n = 160 88,4 (11,70)
Srednja promjena (SD)					
p-vrijednost (vs. placebo)	-2,9 (19,26) --	-8,0 (19,90) 0,034	--	-11,6 (17,63) <0,001	-13,2 (18,48) <0,001

R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Srednja početna vrijednost (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Srednja promjena (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
p-vrijednost (vs. placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Srednja početna vrijednost (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Srednja promjena (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
p-vrijednost (vs. placebo)	--	0,015	0,017	<0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Srednja početna vrijednost (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Srednja promjena (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
p-vrijednost (vs. placebo)	--		0,001	<0,0001	

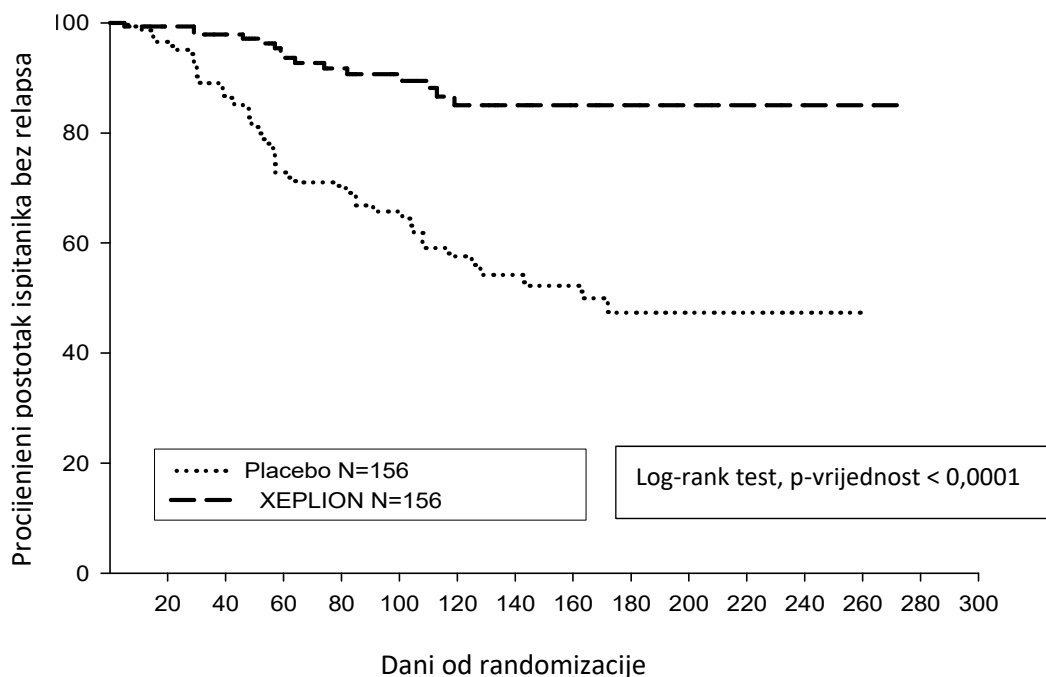
* U ispitivanju R092670-PSY-3007 svi ispitanici u skupinama koje su primale Xeplion dobili su 1. dana početnu dozu od 150 mg, a nakon toga dodijeljene doze.

Napomena: Negativna promjena rezultata označava poboljšanje.

Održavanje kontrole simptoma i odgađanje relapsa shizofrenije

Djelotvornost lijeka Xeplion u održavanju kontrole simptoma i odgađanju ponovnog nastupa shizofrenije utvrđena je u dugotrajnom, dvostruko slijepom, placebo-kontroliranom kliničkom ispitivanju s fleksibilnom dozom lijeka, u koje je bilo uključeno 849 odraslih bolesnika koji su ispunili DSM-IV kriterije za shizofreniju i nisu bili starije dobi. Ispitivanje je obuhvaćalo 33-tjednu otvorenu fazu akutnog liječenja i stabilizacije, randomiziranu, dvostruko slijepu, placebo-kontroliranu fazu praćenja kako bi se uočio relaps, te otvoreni nastavak ispitivanja u trajanju od 52 tjedna. U ispitivanju su korištene doze lijeka Xeplion od 25, 50, 75 i 100 mg, koje su primijenjene mjesečno; doza od 75 mg bila je dozvoljena samo u 52-tjednom otvorenom nastavku ispitivanja. Ispitanici su tijekom 9-tjednog prijelaznog razdoblja inicijalno primili fleksibilne doze lijeka Xeplion (25-100 mg), nakon čega je slijedilo 24-tjedno razdoblje održavanja u kojem je PANSS rezultat morao biti ≤ 75 .

Prilagodba doze bila je dozvoljena samo u prvih 12 tjedana razdoblja održavanja. U dvostruko slijepoj fazi različitog trajanja, ukupno 410 stabiliziranih bolesnika randomizirano je ili u skupinu koja je primala Xeplion (medijan trajanja 171 dan [raspon 1 do 407 dana]) ili u skupinu koja je primala placebo (medijan trajanja 105 dana [raspon 8 do 441 dan]) sve dok nisu ponovno nastupili simptomi shizofrenije. Ispitivanje je zbog djelotvornosti prekinuto prije završetka, jer je u bolesnika koji su primali Xeplion zabilježeno značajno dulje vrijeme do ponovnog nastupa bolesti ($p < 0,0001$; slika 1) u usporedbi s placebo (omjer rizika = 4,32; 95% CI: 2,4-7,7).



Slika 1: Kaplan-Meierova procjena vremena do ponovnog relapsa – interim analiza (niz interim analiza u populaciji koja se namjeravala liječiti)

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Xeplion u svim podskupinama pedijatrijske populacije sa shizofrenijom. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Paliperidonpalmitat je ester palmitinske kiseline i paliperidona te je predlijek paliperidona. Zbog izuzetno slabe topljivosti u vodi, paliperidonpalmitat se nakon intramuskularne injekcije sporo otapa prije nego se hidrolizira u paliperidon i apsorbira u sistemsku cirkulaciju. Nakon jednokratne intramuskularne doze koncentracije paliperidona u plazmi postupno rastu i dostižu najvišu koncentraciju za medijan T_{max} od 13 dana. Oslobođanje djelatne tvari počinje već prvog dana i traje najmanje 4 mjeseca.

Nakon jednokratne doze (25-150 mg) primijenjene intramuskularno injekcijom u deltoidni mišić, zabilježena je prosječno 28% viša C_{max} u usporedbi s injekcijom u glutealni mišić. Dvije inicijalne intramuskularne injekcije od 150 mg 1. dana i 100 mg 8. dana omogućavaju brzo postizanje terapijske koncentracije. Profil oslobađanja i režim doziranja lijeka Xeplion rezultiraju održanim terapijskim koncentracijama. Nakon primjene lijeka Xeplion, ukupna izloženost paliperidonu bila je proporcionalna dozi u rasponu doza od 25-150 mg, a C_{max} je bila manje proporcionalna za doze veće od 50 mg. Prosječni omjer najviše i najniže koncentracije lijeka u stanju dinamičke ravnoteže za dozu lijeka Xeplion od 100 mg iznosio je 1,8 nakon primjene u glutealni mišić te 2,2 nakon primjene u deltoidni mišić. Medijan prividnog poluvijeka paliperidona nakon primjene lijeka Xeplion u rasponu doza od 25-150 mg kretao se od 25-49 dana.

Apsolutna bioraspoloživost paliperidonpalmitata nakon primjene lijeka Xeplion iznosi 100%.

Nakon primjene paliperidonpalmitata (+) i (-) enantiomeri paliperidona se međusobno pretvaraju, tako da omjer AUC između (+) i (-) enantiomera iznosi otprilike 1,6-1,8.

Vežanje racemičnog paliperidona na proteine u plazmi iznosi 74%.

Biotransformacija i eliminacija

Tjedan dana po uzimanju jedne oralne doze od 1 mg ¹⁴C-paliperidona s trenutnim otpuštanjem, 59% doze izlučeno je u urinu u nepromijenjenom obliku, što upućuje na činjenicu da se paliperidon u jetri ne metabolizira u velikoj mjeri. Otprilike 80% primijenjene radioaktivne doze pronađeno je u urinu, a oko 11% u fecesu. *In vivo* su utvrđena četiri metabolička puta, od kojih niti jedan ne predstavlja više od 6,5% doze: dealkilacija, hidroksilacija, dehidrogenacija i razgradnja benzisoksazola. Iako ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da CYP2D6 i CYP3A4 sudjeluju u metabolizmu paliperidona, nema dokaza *in vivo* da ti izoenzimi imaju važnu ulogu u metabolizmu paliperidona. Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da nakon peroralne primjene paliperidona nema zamjetne razlike u prividnom klirensu paliperidona između brzih i sporih metabolizatora supstrata CYP2D6. *In vitro* ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre pokazala su kako paliperidon ne inhibira značajno metabolizam lijekova koje metaboliziraju izoenzimi citokroma P450, uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1 CYP3A4 i CYP3A5.

In vitro ispitivanja pokazala su kako je paliperidon supstrat P-glikoproteina i u visokim koncentracijama slab inhibitor P-glikoproteina. Nisu dostupni podaci *in vivo* i nije utvrđena klinička relevantnost.

Dugodjelujuća injekcija paliperidonpalmitata u usporedbi s oralnim oblikom paliperidona s produljenim oslobađanjem

Xeplion je oblikovan tako da oslobađa paliperidon tijekom razdoblja od mjesec dana, dok se oralni oblik paliperidona s produljenim oslobađanjem uzima svakog dana. Režim uvodnog doziranja lijeka Xeplion (150 mg/100 mg u deltoidni mišić 1./8. dana) oblikovan je tako da se brzo postignu koncentracije paliperidona u stanju dinamičke ravnoteže, bez dodatne primjene oralnih lijekova.

Općenito, ukupne razine lijeka Xeplion u plazmi u uvodnom razdoblju bile su unutar granica izloženosti opaženog pri dozama od 6-12 mg oralnog oblika paliperidona s produljenim oslobađanjem. Primjena početnog režima doziranja lijeka Xeplion omogućila je da bolesnici ostanu u tom rasponu izloženosti 6-12 mg oralnog oblika paliperidona s produljenim oslobađanjem čak i u razdobljima najniže koncentracije lijeka u krvi na dan prije sljedeće doze (8. i 36. dana). Zbog razlike u medijanima farmakokinetičkih profila dvaju lijekova, potreban je oprez kad se izravno uspoređuju njihova farmakokinetička svojstva.

Oštećenje jetre

Paliperidon se u jetri ne metabolizira u velikoj mjeri. Iako Xeplion nije ispitan u bolesnika s oštećenjem jetre, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. U ispitivanju oralnog paliperidona u osoba s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B), plazmatske koncentracije slobodnog paliperidona bile su slične kao u zdravih osoba. Paliperidon nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Oštećenje bubrega

Izlučivanje jednokratne oralne doze od 3 mg paliperidon tableta s produljenim oslobađanjem ispitivano je u ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja bubrežne funkcije. Uklanjanje paliperidona se smanjilo sukladno smanjenju procijenjenog klirensa kreatinina. U osoba s poremećajem bubrežne funkcije ukupni klirens paliperidona bio je smanjen za prosječno 32% kod blagog (CrCl = 50 do < 80 ml/min), 64% kod umjerenog (CrCl = 30 do < 50 ml/min) te 71% kod teškog (CrCl = 10 do < 30 ml/min) oštećenja bubrega, što odgovara prosječnom porastu izloženosti (AUC_{inf}) za 1,5; 2,6 odnosno 4,8 puta u odnosu na zdrave ispitanike. Na temelju ograničenog broja podataka o lijeku

Xeplion u ispitanika s blagim oštećenjem bubrega i farmakokinetičkih simulacija, preporučuje se smanjenje doze (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

Analiza populacijske farmakokinetike nije ukazala na razlike u farmakokinetici povezane s dobi.

Indeks tjelesne mase (ITM)/tjelesna težina

Farmakokinetička ispitivanja paliperidonpalmitata pokazala su nešto niže (10-20%) plazmatske koncentracije paliperidona u bolesnika s povećanom tjelesnom težinom i pretilih bolesnika u usporedbi s bolesnicima normalne tjelesne težine (vidjeti dio 4.2).

Rasna pripadnost

Analiza populacijske farmakokinetike iz ispitivanja oralnog oblika paliperidona nije ukazala na s rasom povezane razlike u farmakokinetici paliperidona nakon primjene lijeka Xeplion.

Spol

Nisu opažene klinički značajne razlike između muškaraca i žena.

Pušački status

Temeljem *in vitro* ispitivanja u kojima su korišteni enzimi ljudske jetre, paliperidon nije supstrat za CYP1A2; pušenje stoga ne bi trebalo utjecati na farmakokinetiku paliperidona. Učinak pušenja na farmakokinetiku paliperidona nije ispitivan s lijekom Xeplion. Analiza populacijske farmakokinetike iz ispitivanja paliperidon tableta s produljenim oslobađanjem pokazala je nešto nižu izloženost paliperidonu u pušača u usporedbi s nepušačima. Ta razlika vjerojatno nije klinički relevantna.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza paliperidonpalmitata (u obliku 1-mjesečne formulacije) primijenjenog intramuskularnom injekcijom kao i peroralno primijenjenog paliperidona na štakorima i psima, pokazala su pretežno farmakološke učinke, poput sedacije i promjena na mliječnim žlijezdama i genitalijama izazvanih prolaktinom. Kod životinja kojima je primijenjen paliperidonpalmitat opažena je upalna reakcija na mjestu primjene intramuskularne injekcije. Ponekad je došlo do stvaranja apscesa.

U ispitivanjima reprodukcije na štakorima s peroralno primijenjenim risperidonom koji se u velikoj mjeri pretvara u paliperidon i u štakora i ljudi, uočeni su štetni učinci na porođajnu težinu i preživljavanje mladunčadi. Nakon intramuskularne primjene paliperidonpalmitata skotnim ženjkama štakora, pri čemu je s najvišom dozom (160 mg/kg/dan) postignuta 4,1 puta veća razina izloženosti nego uz primjenu najveće preporučene doze za ljude od 150 mg, nisu opažene embriotoksičnost ni malformacije. Drugi antagonisti dopamina koji su se davali skotnim životinjama uzrokovali su negativne učinke na učenje i razvoj motorike u mladunčadi.

Paliperidonpalmitat i paliperidon nisu bili genotoksični. U ispitivanjima kancerogenosti peroralne primjene risperidona na štakorima i miševima opažen je povećan broj adenoma hipofize (u miševa), endokrinih adenoma gušterače (u štakora) i adenoma mliječnih žlijezda (u obje vrste). Kancerogeni potencijal intramuskularno primijenjenog paliperidonpalmitata istražen je na štakorima. Utvrđen je statistički značajan porast broja adenokarcinoma mliječnih žlijezda u ženki štakora pri dozama od 10, 30 i 60 mg/kg/mjesec. U mužjaka je uočen značajan porast broja adenoma i karcinoma mliječnih žlijezda pri dozama od 30 i 60 mg/kg/mjesec, što je razina izloženosti 1,2 odnosno 2,2 puta veća od one pri najvećoj preporučenoj dozi za ljude od 150 mg. Ovi tumori mogu biti povezani s produljenim antagonizmom dopamina D2 i hiperprolaktinemijom. Značaj ovih tumorskih nalaza kod glodavaca u smislu rizika za ljude nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

polisorbat 20
polietilenglikol 4000
citratna kiselina hidrat
natrijev hidrogenfosfat, bezvodni
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

100 mg

1 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (kopolimer cikloolefina) s čepom klipa, graničnikom i zatvaračem vrha (bromobutilna guma) s jednom sigurnosnom iglom dimenzija 0,72 mm x 38,1 mm (1½ inča, veličina 22G) i jednom sigurnosnom iglom dimenzija 0,64 mm x 25,4 mm (1 inč, veličina 23G).

150 mg

1,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (kopolimer cikloolefina) s čepom klipa, graničnikom i zatvaračem vrha (bromobutilna guma) s jednom sigurnosnom iglom dimenzija 0,72 mm x 38,1 mm (1½ inča, veličina 22G) i jednom sigurnosnom iglom dimenzija 0,64 mm x 25,4 mm (1 inč, veličina 23G).

Veličine pakiranja:

Pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku i 2 igle.

Pakiranje za početak liječenja:

Jedno pakiranje sadrži 1 kutiju lijeka Xeplion 150 mg i 1 kutiju lijeka Xeplion 100 mg.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/672/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. ožujka 2011.

Datum zadnje obnove odobrenja: 16. prosinca 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Xeplion 25 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
paliperidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 25 mg paliperidona u obliku paliperidonpalmitata

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbit 20, polietilenglikol 4000, citratna kiselina hidrat, bezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem.

1 napunjena štrcaljka s 0,25 ml

2 igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intramuskularnu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/672/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

xeplion 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Xeplion 25 mg injekcija
paliperidon
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

25 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Xeplion 50 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
paliperidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 50 mg paliperidona u obliku paliperidonpalmitata

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbit 20, polietilenglikol 4000, citratna kiselina hidrat, bezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem.

1 napunjena štrcaljka s 0,5 ml

2 igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intramuskularnu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/672/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

xeplion 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRNJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Xeplion 50 mg injekcija
paliperidon
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

50 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Xeplion 75 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
paliperidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 75 mg paliperidona u obliku paliperidonpalmitata

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbit 20, polietilenglikol 4000, citratna kiselina hidrat, bezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem.

1 napunjena štrcaljka s 0,75 ml

2 igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intramuskularnu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/672/003

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

xepion 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Xeplion 75 mg injekcija
paliperidon
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

75 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Xeplion 100 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
paliperidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 100 mg paliperidona u obliku paliperidonpalmitata

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbit 20, polietilenglikol 4000, citratna kiselina hidrat, bezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem.

1 napunjena štrcaljka s 1 ml

2 igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intramuskularnu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/672/004

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

xeplion 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Xeplion 100 mg injekcija
paliperidon
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Xeplion 150 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
paliperidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg paliperidona u obliku paliperidonpalmitata

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbit 20, polietilenglikol 4000, citratna kiselina hidrat, bezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem.

1 napunjena štrcaljka s 1,5 ml

2 igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intramuskularnu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/672/005

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

xeplion 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Xeplion 150 mg injekcija
paliperidon
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

150 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA
VANJSKA NALJEPNICA (S PLAVIM OKVIROM)**

1. NAZIV LIJEKA

Xeplion 150 mg
Xeplion 100 mg
suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
paliperidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Xeplion 150 mg: jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg paliperidona u obliku paliperidonpalmitata.
Xeplion 100 mg: jedna napunjena štrcaljka sadrži 100 mg paliperidona u obliku paliperidonpalmitata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbitat 20, polietilenglikol 4000, citratna kiselina hidrat, bezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Pakiranje za početak liječenja

Jedno pakiranje sadrži 2 napunjene štrcaljke:

1 napunjenu štrcaljku sa 150 mg paliperidona u 1,5 ml i 2 igle

1 napunjenu štrcaljku sa 100 mg paliperidona u 1 ml i 2 igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intramuskularnu primjenu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/672/006

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

xep lion 150 mg
xep lion 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA (NAPUNJENA ŠTRCALJKA OD 150 mg, SASTAVNI DIO PAKIRANJA ZA POČETAK LIJEČENJA – BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Xeplion 150 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
paliperidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg paliperidona u obliku paliperidonpalmitata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbit 20, polietilenglikol 4000, citratna kiselina hidrat, bezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem.

1. dan

1 napunjena štrcaljka s 1,5 ml

2 igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intramuskularnu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/672/006

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

xeplion 150 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA (NAPUNJENA ŠTRCALJKA OD 100 mg, SASTAVNI DIO PAKIRANJA ZA POČETAK LIJEČENJA – BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Xeplion 100 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
paliperidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 100 mg paliperidona u obliku paliperidonpalmitata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbit 20, polietilenglikol 4000, citratna kiselina hidrat, bezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem.

8. dan

1 napunjena štrcaljka s 1 ml

2 igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intramuskularnu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/672/006

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

xeplion 100 mg

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Xeplion 25 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
Xeplion 50 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
Xeplion 75 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
Xeplion 100 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
Xeplion 150 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

paliperidon

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Xeplion i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Xeplion
3. Kako primjenjivati Xeplion
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xeplion
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xeplion i za što se koristi

Xeplion sadrži aktivnu tvar paliperidon koja pripada skupini antipsihotičkih lijekova i namijenjen je za terapiju održavanja kod simptoma shizofrenije u odraslih bolesnika stabiliziranih paliperidonom ili risperidonom.

Ako ste u prošlosti imali dobar odgovor ili na liječenje paliperidonom ili risperidonom i imate blage do umjerene simptome bolesti, Vaš liječnik može započeti s primjenom lijeka Xeplion bez prethodnog stabiliziranja paliperidonom ili risperidonom.

Shizofrenija je bolest s „pozitivnim” i „negativnim” simptomima. Pozitivno znači da su pretjerano izraženi simptomi koji normalno nisu prisutni. Na primjer, osoba koja boluje od shizofrenije može čuti glasove ili vidjeti stvari koje nisu prisutne (to su halucinacije), vjerovati u stvari koje nisu istinite (to su deluzije), ili biti neobično sumnjičava prema drugima. Negativno znači izostanak ponašanja i osjećaja koji su normalno prisutni. Na primjer, osoba koja boluje od shizofrenije može se činiti povučenom i ne iskazivati nikakve emocionalne reakcije, ili može imati poteškoća da se jasno i logično izrazi. Osobe koje boluju od ove bolesti također mogu biti depresivne, tjeskobne, napete ili osjećati krivnju.

Xeplion može pomoći ublažiti simptome Vaše bolesti i spriječiti povratak simptoma.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Xeplion

Nemojte primjenjivati Xeplion

- ako ste alergični na paliperidon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na druge antipsihotičke lijekove, koji sadrže tvar risperidon.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Xeplion.

Ovaj lijek nije ispitivan u starijih bolesnika s demencijom. Međutim, kod starijih bolesnika s demencijom koji se liječe drugim sličnim lijekovima može biti povećan rizik od moždanog udara ili smrti (vidjeti dio 4. Moguće nuspojave).

Svi lijekovi imaju nuspojave, a neke od nuspojava ovog lijeka mogu pogoršati simptome drugih bolesti. Stoga je važno da sa svojim liječnikom porazgovarate o sljedećim bolestima koje se možda mogu pogoršati tijekom liječenja ovim lijekom:

- ako imate Parkinsonovu bolest
- ako ste bolovali od bolesti čiji simptomi uključuju visoku temperaturu i ukočenost mišića (poznate i pod nazivom maligni neuroleptički sindrom)
- ako ste ikada doživjeli abnormalne pokrete jezika ili lica (tardivna diskinezija)
- ako znate da ste ikada u prošlosti imali nisku razinu bijelih krvnih stanica (koja je mogla biti uzrokovana drugim lijekovima ili na nju nisu utjecali drugi lijekovi)
- ako imate šećernu bolest ili sklonost za šećernu bolest
- ako ste imali rak dojke ili tumor hipofize (žlijezde koja se nalazi u mozgu)
- ako bolujete od srčane bolesti ili uzimate lijekove za srce zbog kojih ste skloni niskom krvnom tlaku
- ako imate nizak krvni tlak kada se iznenada ustanete ili sjednete
- ako imate epilepsiju
- ako imate poteškoće s bubrezima
- ako imate poteškoće s jetrom
- ako imate produljenu i/ili bolnu erekciju
- ako imate poteškoća s kontrolom unutarnje tjelesne temperature ili pregrijavanjem
- ako imate abnormalno visoku razinu hormona prolaktina u krvi ili potencijalno imate o prolaktinu ovisan tumor
- ako ste Vi ili netko u Vašoj obitelji imali krvne ugruške, jer su antipsihotici povezani s nastankom krvnih ugrušaka.

Ako imate neko od navedenih stanja, recite to liječniku, jer će Vam možda htjeti prilagoditi dozu ili Vas neko vrijeme nadzirati.

Budući da je u bolesnika koji uzimaju ovaj lijek vrlo rijetko zabilježen opasno nizak broj određene vrste bijelih krvnih stanica koja je potrebna za borbu protiv infekcije, Vaš liječnik može provjeriti broj bijelih krvnih stanica.

Čak i ako ste prethodno podnosili oralni paliperidon ili risperidon, alergijske reakcije se rijetko javljaju nakon primanja injekcija Xepliona. Odmah zatražite medicinsku pomoć ako Vam se pojavi osip, otok grla, svrbež ili problemi s disanjem, jer to mogu biti znakovi ozbiljne alergijske reakcije.

Ovaj lijek može uzrokovati povećanje težine. Značajno povećanje težine može štetno djelovati na Vaše zdravlje. Liječnik Vam redovito mora mjeriti tjelesnu težinu.

Budući da je u bolesnika koji uzimaju ovaj lijek zabilježena šećerna bolest ili pogoršanje već postojeće šećerne bolesti, liječnik treba pratiti znakove koji upućuju na visoki šećer u krvi. U bolesnika s već postojećom šećernom bolesti, glukozu u krvi treba redovito nadzirati.

Budući da ovaj lijek može smanjiti nagon na povraćanje, postoji mogućnost da prikrije normalan odgovor organizma na unos otrovnih tvari ili druge bolesti.

Tijekom operacije oka zbog zamućenja leće (katarakta), zjenica (crni krug u sredini oka) se možda neće proširiti onoliko koliko je potrebno. Također šarenica (obojeni dio oka) može postati mekana tijekom operacije te dovesti do oštećenja oka. Ukoliko imate u planu operaciju oka, svakako obavijestite svoga liječnika oftalmologa da uzimate ovaj lijek.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen za ljude mlađe od 18 godina.

Drugi lijekovi i Xeplion

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Uzimanje ovog lijeka s karbamazepinom (antiepileptik i stabilizator raspoloženja) može zahtijevati promjenu Vaše doze ovog lijeka.

Budući da ovaj lijek prvenstveno djeluje u mozgu, utjecaj drugih lijekova koji djeluju u mozgu može izazvati prekomjerno izražene nuspojave poput pospanosti ili druge učinke na mozak poput drugih psihijatrijskih lijekova, opioida, antihistaminika i lijekova za spavanje.

Ovaj lijek može sniziti krvni tlak, stoga je potreban oprez kad se primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji snižavaju krvni tlak.

Ovaj lijek može umanjiti djelovanje lijekova protiv Parkinsonove bolesti i sindroma nemirnih nogu (npr. levodope).

Ovaj lijek može uzrokovati abnormalnost elektrokardiograma (EKG-a), koja se očituje produženim vremenom provođenja električnog impulsa kroz neke dijelove srca (naziva se „produljenje QT intervala“). Takav učinak imaju i neki lijekovi za liječenje nepravilnog srčanog ritma, za liječenje infekcija te drugi antipsihotici.

Ako ste skloni nastanku konvulzija, ovaj lijek može povećati vjerojatnost da ih dobijete. Takav učinak imaju i neki lijekovi za liječenje depresije, za liječenje infekcija te drugi antipsihotici.

Xeplion se mora koristiti uz oprez s lijekovima koji povećavaju aktivnost središnjeg živčanog sustava (psihostimulansi, primjerice metilfenidat).

Xeplion s alkoholom

Alkohol treba izbjegavati.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ne smijete uzimati ovaj lijek u trudnoći ako o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom. Sljedeći simptomi mogu se javiti u novorođenčadi čije su majke uzimale paliperidon u posljednjem tromjesečju (posljednja tri mjeseca trudnoće): drhtavica, ukočenost i/ili slabost mišića, pospanost, uznemirenost, problemi s disanjem i poteškoće pri hranjenju. Ako kod djeteta primijetite pojavu bilo kojeg od ovih simptoma, možda ćete trebati kontaktirati liječnika.

Ovaj se lijek kroz majčino mlijeko može prenijeti s majke na dojenče i naštetiti mu. Stoga ne smijete dojiti dok primete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom liječenja ovim lijekom mogu se javiti omaglica, ekstremno jaki umor i problemi s vidom (vidjeti dio 4). To treba uzeti u obzir pri aktivnostima u kojima je potrebna puna budnost, npr. u vožnji ili upravljanju strojevima.

Xeplion sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmola natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Xeplion

Injekciju ovog lijeka će Vam dati liječnik ili drugi zdravstveni radnik. Liječnik će Vam reći kada trebate primiti sljedeću injekciju. Važno je da ne propustite zakazanu dozu. Ako ne možete doći u dogovoreno vrijeme, svakako odmah nazovite liječnika da što prije ugovorite novi termin.

Prvu injekciju (150 mg) i drugu injekciju (100 mg) ovog lijeka primit ćete u nadlakticu, u razmaku od oko tjedan dana. Nakon toga ćete, jednom mjesečno primiti injekciju (u dozi od 25 mg do 150 mg) ili u nadlakticu ili u stražnjicu.

Ukoliko Vam liječnik mijenja terapiju s dugodjelujuće injekcije risperidona na ovaj lijek, prvu injekciju ovog lijeka (u dozi od 25 mg do 150 mg) primit ćete ili u nadlakticu ili u stražnjicu, na dan kad ste trebali primiti sljedeću injekciju. Nakon toga ćete, jednom mjesečno primiti injekciju (u dozi od 25 mg do 150 mg) ili u nadlakticu ili u stražnjicu.

Ovisno o simptomima, liječnik Vam kod sljedeće mjesečne injekcije može povisiti ili sniziti količinu lijeka koji primete za jednu jačinu doze.

Bolesnici s problemima s bubrezima

Liječnik može regulirati dozu ovog lijeka na temelju procjene vaše bubrežne funkcije. Ako imate blago oštećenje bubrega, liječnik Vam može dati nižu dozu lijeka. Ako imate umjereno ili teško oštećenje bubrega, ne biste smjeli dobivati ovaj lijek.

Starije osobe

Liječnik Vam može dati nižu dozu ovog lijeka ako imate smanjenu funkciju bubrega.

Ako primite više lijeka Xeplion nego što ste trebali

Ovaj ćete lijek primiti pod medicinskim nadzorom; stoga je malo vjerojatno da ćete dobiti preveliku dozu.

Bolesnici koji prime previše paliperidonpalmitata mogu imati sljedeće simptome: pospanost ili smirenost (sedacija), ubrzano kucanje srca, niski krvni tlak, abnormalni nalaz EKG-a (električno snimanje rada srca) te spore ili abnormalne pokrete lica, tijela, ruku ili nogu.

Ako prestanete primjenjivati Xeplion

Ako prestanete primiti injekcije, djelovanje lijeka će se izgubiti. Ne smijete prestati koristiti ovaj lijek osim ako Vam to nije rekao liječnik, jer se simptomi bolesti mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika ako:

- se pojave krvni ugrušci u venama, naročito u nogama (simptomi uključuju oticanje, bol i crvenilo noge), koji mogu putovati kroz krvne žile prema plućima i uzrokovati bol u prsištu i teškoće s disanjem. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, odmah potražite savjet liječnika.
- imate demenciju (senilnost) i osjetite iznenadnu promjenu u mentalnom stanju ili iznenadnu slabost ili obamrlost lica, ruku ili nogu, naročito jedne strane, ili nerazumljivo pričate, čak i kratko vrijeme. Ovo mogu biti znakovi moždanog udara.
- osjetite vrućicu, ukočenost mišića, znojenje ili smanjenu razinu svijesti (poremećaj koji se naziva „neuroleptički maligni sindrom“). Može biti potrebna neodgodiva medicinska pomoć.
- ste muškarac i osjećate produljenu i bolnu erekciju. To se zove prijavizam i može biti potrebna neodgodiva medicinska pomoć.

- osjetite nevoljne ritmičke pokrete jezika, usta i lica. Može biti potreban prekid terapije paliperdomom.
- doživite tešku alergijsku reakciju čija su obilježja vrućica, oticanje usta, lica, usana ili jezika, nedostatak zraka, svrbež, osip kože te ponekad pad krvnog tlaka (može se razviti u anafilaktičku reakciju). Čak i ako ste prethodno podnosili oralni risperidon ili oralni paliperidon, rijetke alergijske reakcije javile su se nakon primjene injekcije paliperidona.
- planirate operaciju oka, svakako obavijestite svoga liječnika oftalmologa da uzimate ovaj lijek. Tijekom operacije na oku zbog zamućenja leće (katarakta), šarenica (obojeni dio oka) može postati mekana tijekom operacije (poznato kao „sindrom meke šarenice”) što može dovesti do oštećenja oka.
- ste svjesni da imate opasno nizak broj određene vrste bijelih krvnih stanica koja je potrebna za borbu protiv infekcije u krvi.

Mogu se javiti sljedeće nuspojave:

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

- poteškoće s uspavlivanjem ili održavanjem sna.

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- uobičajeni simptomi prehlade, infekcija mokraćnih puteva, osjećaj kao da imate gripu
- Xeplion može podići razinu hormona koji se zove „prolaktin”, što se može vidjeti u krvnim pretragama (što može ili ne mora uzrokovati simptome). Kada se pojave simptomi visokog prolaktina, oni mogu uključiti: (u muškaraca) oticanje dojki, poteškoće s postizanjem ili održavanjem erekcija ili druge spolne disfunkcije, (u žena) nelagodu u dojkama, curenje mlijeka iz dojki, propuštanje menstruacije ili druge probleme s ciklusom
- visok šećer u krvi, porast težine, gubitak težine, smanjen tek
- razdražljivost, depresija, tjeskoba
- parkinsonizam: ovo stanje može uključiti sporost pri kretanju ili oštećeno kretanje, osjećaj krutosti ili stegnutosti mišića (što uzrokuje trzajne pokrete), a ponekad i „zamrzavanje” pokreta te ponovno pokretanje. Ostali znakovi parkinsonizma uključuju spori hod uz vučenje nogu, nevoljno drhtanje u mirovanju, pojačano lučenje sline i/ili slinjenje i gubitak izraza lica.
- nemir, osjećaj pospanosti ili smanjena pozornost
- distonija: ovo stanje uključuje spore ili kontinuirane nevoljne mišićne kontrakcije. Iako može uključiti bilo koji dio tijela (te može dovesti do nenormalnog držanja), distonija često uključuje mišićice lica, uz nenormalne pokrete očiju, usta, jezika ili čeljusti.
- omaglica
- diskinezija: ovo stanje uključuje nevoljne mišićne pokrete te može uključiti ponavljajuće, pokrete s povećanim mišićnim tonusom, grčevite pokrete ili trzaje.
- tremor (drhtanje)
- glavobolja
- brzi otkucaji srca
- visoki krvni tlak
- kašalj, začepljen nos
- bol u truhu, povraćanje, mučnina, zatvor, proljev, probavne tegobe, zubobolja
- povišene jetrene transaminaze u krvi
- bol u kostima ili mišićima, bol u leđima, bol u zglobovima
- izostanak menstruacije
- vrućica, slabost, umor
- reakcija na mjestu injekcije, uključujući svrbež, bol ili oticanje.

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

- upala pluća, infekcija prsišta (bronhitis), infekcija dišnih puteva, infekcija sinusa, infekcija mokraćnog mjehura, infekcija uha, gljivična infekcija noktiju, upala krajnika, infekcija kože
- smanjen broj bijelih krvnih stanica, smanjen broj vrste bijelih krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcije, anemija

- alergijska reakcija
- šećerna bolest ili pogoršanje postojeće šećerne bolesti, povišen inzulin (hormon koji kontrolira razinu šećera u krvi) u krvi
- pojačan tek
- gubitak teka koji za posljedicu ima pothranjenost i nisku tjelesnu težinu
- visoki trigliceridi u krvi (masnoća), povišen kolesterol u krvi
- poremećaj spavanja, ushićeno raspoloženje (manija), smanjena spolna želja, nervoza, noćne more
- tardivna diskinezija (trajni pokreti lica, jezika i drugih dijelova tijela koje ne možete kontrolirati). Odmah obavijestite liječnika ako osjetite nevoljne ritmične pokrete jezika, usta ili lica. Može biti potreban prestanak uzimanja ovog lijeka.
- nesvjestica, nestrpljiva potreba za pokretanjem dijelova tijela, omaglica nakon ustajanja, poremećaj pažnje, problemi s govorom, gubitak ili nenormalan osjet okusa, smanjen osjećaj kože na bol i dodir, osjećaj trnaca, bockanja ili obamrlosti kože
- zamagljen vid, infekcija oka ili „crveno oko”, suho oko
- osjećaj vrtnje (vertigo), zvonjenje u ušima, bol u uhu
- prekid provođenja između gornjih i donjih dijelova srca, abnormalno električno provođenje u srcu, produljenje srčanog QT interval, brzi otkucaji srca nakon ustajanja, spori otkucaji srca, abnormalan električni zapis srca (elektrokardiogram ili EKG), treperenje ili osjećaj lupanja u prsištu (palpitacije)
- nizak krvni tlak, nizak krvni tlak nakon ustajanja (kao posljedica toga, neki ljudi koji uzimaju ovaj lijek mogu osjećati nesvjesticu, omaglicu ili se mogu onesvijestiti nakon što iznenada ustanu ili sjednu)
- nedostatak zraka, grlobolja, krvarenje iz nosa
- nelagoda u trbuhu, infekcija želuca ili crijeva, otežano gutanje, suha usta
- prekomjerno izlaženje zraka ili vjetrovi
- povišen GGT (jetreni enzim koji se zove gama-glutamilttransferaza) u krvi, povišeni jetreni enzimi u krvi
- koprivnjača, svrbež, osip, gubitak kose, ekcem, suha koža, crvenilo kože, akne, nakupina gnoja (apsces) ispod kože
- povišen CPK (kreatin fosfokinaza) u krvi, enzim koji se ponekad oslobađa prilikom pucanja mišića
- mišićni grčevi, ukočenost zglobova, mišićna slabost
- inkontinencija (gubitak kontrole) mokraće, učestalo mokrenje, bol pri mokrenju
- erektilni poremećaj, poremećaj ejakulacije, izostanak menstruacije ili drugi problemi s ciklusom (u žena), razvoj dojki u muškaraca, spolna disfunkcija, bol dojki, curenje mlijeka iz dojki
-
- oticanje lica, usta, očiju ili usana, oticanje tijela, ruku i nogu
- povišenje tjelesne temperature
- promjena načina hoda
- bol u prsištu, nelagoda u prsištu, loše osjećanje
- otvrdnuće kože
- pad.

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba

- infekcija oka
- upala kože uzrokovana grinjama, perutanje i svrbež kože ili vlasišta
- povišenje broja eozinofila (vrsta bijelih krvnih stanica) u krvi
- smanjen broj trombocita (krvne stanice koje pomažu pri zaustavljanju krvarenja)
- tresenje glave
- neprimjereno lučenje hormona koji kontrolira volumen mokraće
- šećer u mokraći
- po život opasne komplikacije nekontrolirane šećerne bolesti
- nizak šećer u krvi
- prekomjerno pijenje vode

- izostanak pokreta ili odgovora na poticaje u budnom stanju (katatonija)
- smetenost
- mjesečarenje
- nedostatak emocija
- nemogućnost postizanja orgazma
- maligni neuroleptički sindrom (smetenost, smanjenje ili gubitak svijesti, visoka vrućica i teška ukočenost mišića), problem s krvnim žilama u mozgu, uključujući iznenađan gubitak dotoka krvi u mozak (moždani udar ili „mali” moždani udar), neodgovaranje na podražaje, gubitak svijesti, niska razina svijesti, konvulzije (napadaji), poremećaj ravnoteže
- nenormalna koordinacija
- glaukom (povišen tlak u očnoj jabučici)
- problemi s pokretanjem očiju, okretanje očiju, preosjetljivost očiju na svjetlost, pojačano stvaranje suza, crvenilo očiju
- atrijska fibrilacija (nenormalan srčani ritam), nepravilni otkucaji srca
- krvni ugrušci u plućima koji mogu uzrokovati bol u prsištu i otežano disanje. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma odmah potražite medicinsku pomoć.
- krvni ugrušci u venama naročito u nogama (simptomi uključuju oticanje, bol i crvenilo noge). Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma odmah potražite medicinsku pomoć.
- navale crvenila
- poteškoće s disanjem tijekom spavanja (apneja tijekom spavanja)
- začepjenost pluća, začepjenje dišnih puteva
- zvuk pucketanja u plućima, zviždanje pri disanju
- upala gušterače, otečen jezik, inkontinencija stolice, vrlo tvrda stolica
- blokada crijeva
- ispucale usne
- kožni osip povezan s lijekom, zadebljavanje kože, perut
- pucanje mišićnih vlakana i bol u mišićima (rabdomioliza)
- oticanje zglobova
- nemogućnost mokrenja
- nelagoda u dojkama, povećanje žlijezdi u dojkama, povećanje dojki
- iscjedak iz rodnice
- prijapizam (produljena erekcija penisa koja može zahtijevati operativni zahvat)
- vrlo niska tjelesna temperatura, zimica, osjećaj žeđi
- simptomi ustezanja lijeka
- nakupljanje gnoja uzrokovano infekcijom na mjestu primjene injekcije, duboka infekcija kože, cista na mjestu injekcije, modrica na mjestu injekcije.

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- opasno nizak broj određene vrste bijelih krvnih stanica, koje su u krvi potrebne za obranu od infekcije
- teška alergijska reakcija koju karakterizira vrućica, otečena usta, lice, usne ili jezik, nedostatak zraka, svrbež, kožni osip i ponekad pad krvnog tlaka
- opasno prekomjerni unos vode
- poremećaj hranjenja povezan sa spavanjem
- koma radi nekontrolirane šećerne bolesti
- smanjenje kisika u dijelovima tijela (zbog smanjenja protoka krvi)
- brzo, plitko disanje, upala pluća uzrokovana udisanjem hrane, poremećaj glasa
- nedostatak pokretanja mišića crijeva što uzrokuje blokadu
- žuta boja kože i očiju (žutica)
- težak ili po život opasan osip s mjehurićima i ljuštenjem kože koji može započeti u i oko usta, nosa, očiju i genitalija i koji se širi na druge dijelove tijela (Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza)
- ozbiljna alergijska reakcija praćena oticanjem, koja može uključiti grlo i dovesti do otežanog disanja

- promjena boje kože
- nenormalno držanje
- novorođenčad koju su rodile majke koje su uzimale Xeplion tijekom trudnoće mogu doživjeti nuspojave na lijek i/ili simptome ustezanja, kao što su razdražljivost, spore ili neprekidne mišićne kontrakcije, tresenje, pospanost, problemi s disanjem ili hranjenjem
- sniženje tjelesne temperature
- odumiranje stanica kože na mjestu injekcije i čir na mjestu injekcije.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Xeplion

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xeplion sadrži

Djelatna tvar je paliperidon.

Jedna Xeplion 25 mg napunjena štrcaljka sadrži 39 mg paliperidonpalmitata u 0,25 ml.

Jedna Xeplion 50 mg napunjena štrcaljka sadrži 78 mg paliperidonpalmitata u 0,5 ml.

Jedna Xeplion 75 mg napunjena štrcaljka sadrži 117 mg paliperidonpalmitata u 0,75 ml.

Jedna Xeplion 100 mg napunjena štrcaljka sadrži 156 mg paliperidonpalmitata u 1 ml.

Jedna Xeplion 150 mg napunjena štrcaljka sadrži 234 mg paliperidonpalmitata u 1,5 ml.

Drugi sastojci su:

polisorbat 20

polietilenglikol 4000

citratna kiselina hidrat

bezvodni natrijev hidrogenfosfat

natrijev dihidrogenfosfat hidrat

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

voda za injekcije

Kako Xeplion izgleda i sadržaj pakiranja

Xeplion je bijela do gotovo bijela suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj štrcaljki.

Jedno pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku i 2 igle.

Pakiranje za početak liječenja:

Jedno pakiranje sadrži 1 pakiranje lijeka Xeplion 150 mg i 1 pakiranje lijeka Xeplion 100 mg.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Janssen Pharmaceutica N.V.
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

România

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

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

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

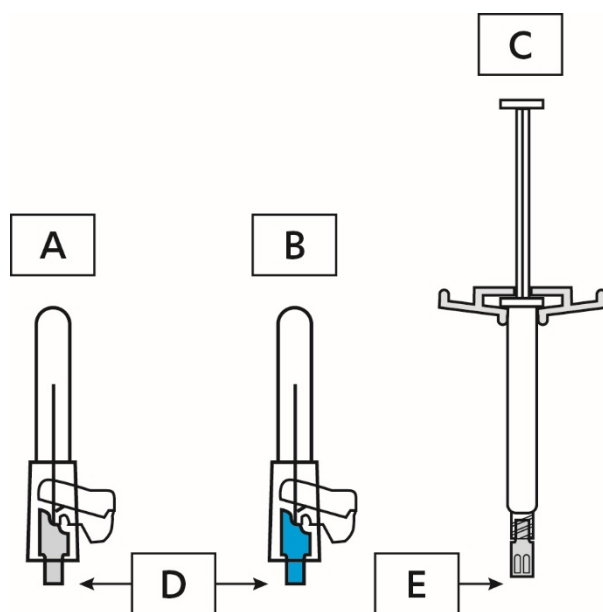
Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i zdravstvenim radnicima koji ih moraju pročitati zajedno sa potpunim podacima za propisivanje lijeka (sažetak opisa svojstava lijeka).

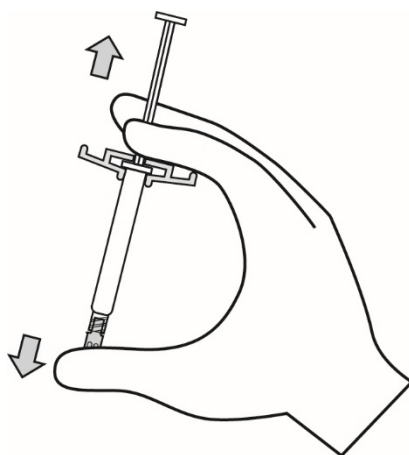
Suspenzija za injekciju namijenjena je samo za jednokratnu primjenu. Prije primjene mora se vizualno provjeriti prisutnost stranih čestica. Ne koristiti ako su u štrcaljki vidljive strane čestice.

Pakiranje sadrži napunjenu štrcaljku i 2 sigurnosne igle za injekciju za primjenu u mišić (jednu iglu dimenzija 38,1 mm x 0,72 mm [1½ inča, veličina 22 G] i jednu iglu dimenzija 25,4 mm x 0,64 mm [1 inč, veličina 23 G]). Xeplion je dostupan i u pakiranju za početak liječenja koje sadrži dvije napunjene štrcaljke (150 mg + 100 mg) i 2 dodatne sigurnosne igle.



- (A) 22 G x 1½" (siva baza)
- (B) 23 G x 1" (plava baza)
- (C) Napunjena štrcaljka
- (D) Baza
- (E) Zatvarač vrha

1. Štrcaljku snažno tresite najmanje 10 sekundi kako biste dobili homogenu suspenziju.



2. Odaberite odgovarajuću iglu.

Prvu početnu dozu lijeka Xeplion (150 mg) treba primijeniti 1. dan u DELTOIDNI mišić, pomoću igle za injiciranje u DELTOIDEUS. Drugu početnu dozu lijeka Xeplion (100 mg),

također treba primijeniti u DELTOIDNI mišić, tjedan kasnije (8. dan) pomoću igle za injiciranje u DELTOIDEUS.

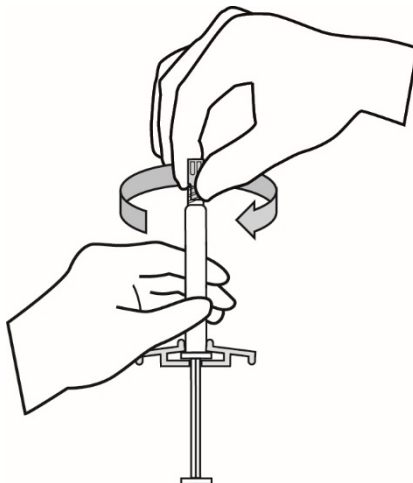
Ukoliko se bolesniku mijenja terapija s dugodjelujuće injekcije risperidona na Xeplion, prva injekcija lijeka Xeplion (u dozi od 25 mg do 150 mg) može se primijeniti ili u DELTOIDNI ili u GLUTEALNI mišić, pomoću igle prikladne za mjesto primjene injekcije, u vrijeme kad ste tebali primiti sljedeću injekciju.

Nakon toga, mjesečne injekcije za održavanje mogu se primijeniti ili u DELTOIDNI ili u GLUTEALNI mišić, pomoću igle pomoću igle prikladne za mjesto primjene injekcije.

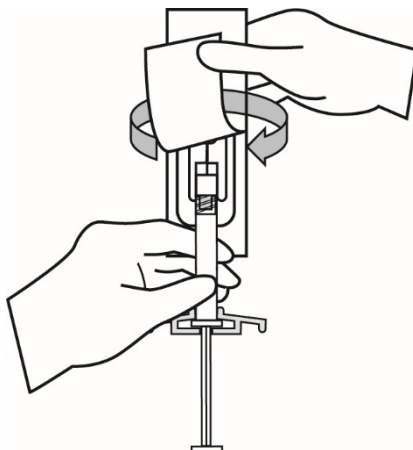
Za injekciju u DELTOIDNI mišić, ako je bolesnikova tjelesna težina < 90 kg, uzmite iglu dimenzija 25,4 mm x 0,64 mm (1 inč, veličina **23 G**) (iglu s **plavom** bazom); a ako je bolesnikova tjelesna težina ≥ 90 kg, uzmite iglu dimenzija 38,1 mm x 0,72 mm (1½ inča, veličina **22 G**) (iglu sa **sivom** bazom).

Za injekciju u GLUTEALNI mišić, uzmite iglu dimenzija 38,1 mm x 0,72 mm (1½ inča, veličina **22 G**) (iglu sa **sivom** bazom).

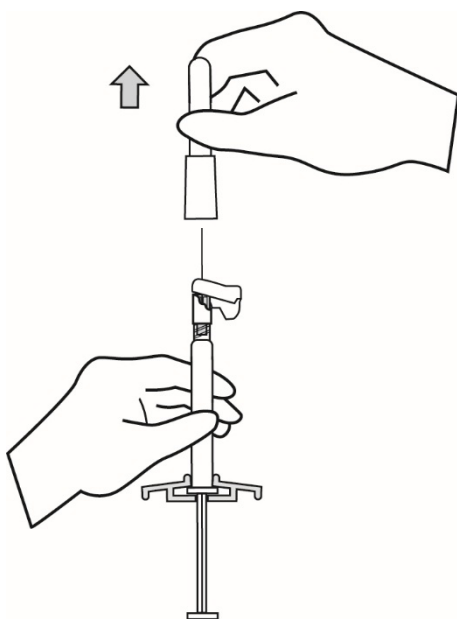
3. Držite štrcaljku tako da je zatvarač vrha okrenut prema gore i skinite gumeni zatvarač vrha tako da ga nježno odvijete.



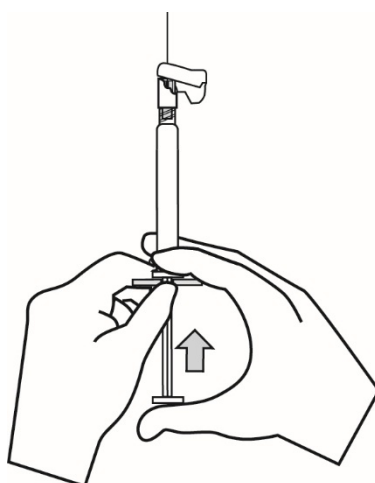
4. Pokrovnu foliju blister pakiranja sigurnosne igle otvorite do pola. Pokrov igle primite tako da ga držite zajedno s plastičnim omotom. Držite štrcaljku usmjerenu prema gore. Pričvrstite sigurnosnu iglu na štrcaljku nježno ju okrećući kako biste izbjegli napuknuća ili oštećenja baze igle. Prije primjene uvijek provjerite ima li znakova oštećenja ili curenja.



5. Jednim potezom skinite pokrov s igle. Pokrov nemojte savijati jer spoj igle i štrcaljke može popustiti.

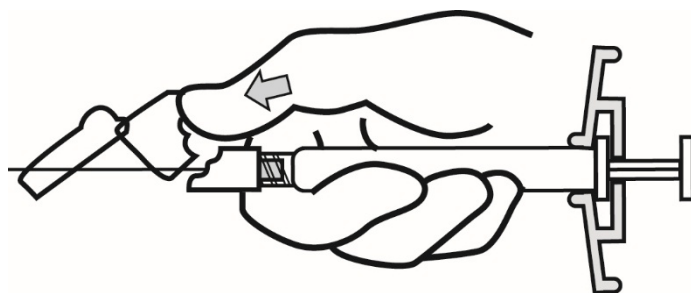


6. Štrcaljku s iglom postavite uspravno da odstranite zrak. Zrak se odstranjuje pažljivim guranjem potisnika klipa prema gore.

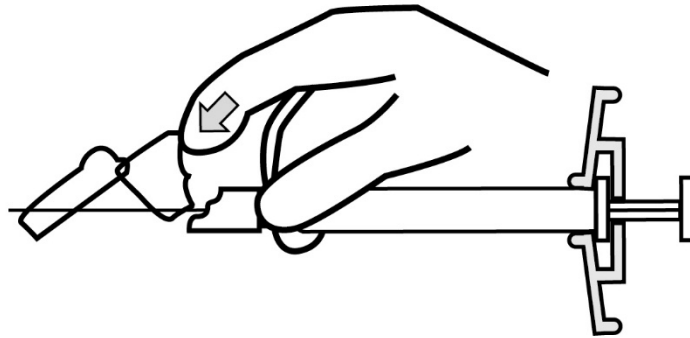


7. Polako ubrizgajte cjelokupan sadržaj intramuskularno, duboko u odabrani deltoidni ili glutealni mišić bolesnika. **Ne smije se primijeniti intravenski niti supkutano.**
8. Nakon završetka injiciranja, palcem ili prstom jedne ruke (8a, 8b) ili ravnom površinom (8c) aktivirajte zaštitni sustav igle. Sustav je u potpunosti aktiviran kad se začuje 'klik'. Štrcaljku s iglom uklonite na odgovarajući način.

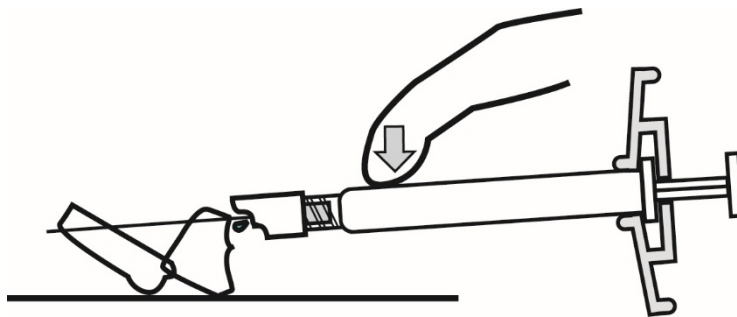
8a



8b



8c



Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.