I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xeplion 25 mg retard szuszpenziós injekció
Xeplion 50 mg retard szuszpenziós injekció
Xeplion 75 mg retard szuszpenziós injekció
Xeplion 100 mg retard szuszpenziós injekció
Xeplion 150 mg retard szuszpenziós injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg retard szuszpenziós injekció

39 mg paliperidon-palmitátot tartalmaz 0,25 ml szuszpenzióban előretöltött fecskendőnként, ami 25 mg paliperidonnak felel meg.

50 mg retard szuszpenziós injekció

78 mg paliperidon-palmitátot tartalmaz 0,5 ml szuszpenzióban előretöltött fecskendőnként, ami 50 mg paliperidonnak felel meg.

75 mg retard szuszpenziós injekció

117 mg paliperidon-palmitátot tartalmaz 0,75 ml szuszpenzióban előretöltött fecskendőnként, ami 75 mg paliperidonnak felel meg.

100 mg retard szuszpenziós injekció

156 mg paliperidon-palmitátot tartalmaz 1 ml szuszpenzióban előretöltött fecskendőnként, ami 100 mg paliperidonnak felel meg.

150 mg retard szuszpenziós injekció

234 mg paliperidon-palmitátot tartalmaz 1,5 ml szuszpenzióban előretöltött fecskendőnként, ami 150 mg paliperidonnak felel meg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Retard szuszpenziós injekció.
A szuszpenzió fehér vagy törtfehér. A szuszpenzió pH-semleges (kb. pH 7,0).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Xeplion paliperidonnal vagy riszperidonnal stabilizált, felnőtt szkizofrén betegek fenntartó kezelésére javallott.

Az oralis paliperidon- vagy riszperidon-kezelésre korábban reagáló, válogatott felnőtt szkizofrén betegeknél a Xeplion akkor is alkalmazható, ha megelőzően nem történt stabilizálás oralis antipszichotikummal, és a pszichotikus tünetek enyhék vagy közepesen súlyosak, valamint hosszú hatású injekciós kezelés szükséges.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Ajánlott a Xeplion alkalmazását a kezelés 1. napján 150 mg-os dózissal elkezdeni, amelyet egy héttel később (8. nap) 100 mg dózis kövessen. A terápiás koncentráció gyors elérése céljából a gyógyszert mindkét esetben a deltoid izomba kell injektálni (lásd 5.2 pont). A harmadik dózist egy hónappal a második kezdő dózist követően kell alkalmazni. A javasolt havi fenntartó dózis 75 mg. Néhány betegnél azonban az egyéni tolerálhatóság és/vagy hatásosság alapján a javasolt 25–150 mg-os tartományon belül előnyösebb lehet alacsonyabb vagy magasabb dózis alkalmazása. A túlsúlyos vagy elhízott betegeknél a felső tartományba eső dózisok alkalmazása lehet indokolt (lásd 5.2 pont). A második kezdő dózist követően a havi fenntartó dózisok vagy a deltoid izomba vagy a gluteális izomba adhatók.

A fenntartó dózis havonta módosítható. Dózismódosításnál a Xeplion nyújtott felszabadulású karakterisztikáját figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont), mivel a fenntartó dózisok teljes hatása néhány hónapos viszonylatban nem minden esetben nyilvánvaló.

Átállás szájon át alkalmazott retard paliperidonról vagy szájon át alkalmazott riszperidonról Xeplion-ra
A Xeplion alkalmazását a fenti 4.2 pont elején leírtaknak megfelelően kell elkezdeni. A korábban tartós hatású paliperidon tabletták különböző dózisaival stabilizált betegek a havi adagolású Xeplion-nal történő fenntartó kezelés alatt hasonló dinamikus egyensúlyi állapotú paliperidon-expozíciót érhetnek el az injekcióval. A Xeplion fenntartó dózisai, melyekkel hasonló dinamikus egyensúlyi állapotú paliperidon-expozíciót szükséges elérni a következők:

A tartós hatású paliperidon tabletták dózisainak és a Xeplion-nak hasonló dinamikus egyensúlyi állapotú paliperidon-expozíciót szükséges elérniük a fenntartó kezelés alatt	
A korábbi, tartós hatású paliperidon tabletta dózisa	**Xeplion injekció**
3 mg naponta	25-50 mg havonta
6 mg naponta	75 mg havonta
9 mg naponta	100 mg havonta
12 mg naponta	150 mg havonta

A korábbi oralis paliperidon vagy riszperidon alkalmazását a Xeplion-kezelés megkezdésének időpontjában lehet megszakítani. Néhány beteg esetében előnyös lehet a fokozatos leállítás. Néhány betegnél, akik az orális paliperidon magasabb dózisairól (pl. 9–12 mg naponta) állnak át glutealis injekcióra, előfordulhat, hogy a Xeplion-nal alacsonyabb plazmaexpozíció alakul ki az átállást követő első 6 hónapban. Ezért, alternatívaként megfontolandó deltoid injekció adása az első 6 hónapban.

Átállás hosszú hatású riszperidon-injekcióról Xeplion-ra
A tartós hatású riszperidon-injekcióról történő átállásnál a Xeplion terápia a következő tervezett injekció időpontjában kezdhető el. Ezután a Xeplion adását havi rendszerességgel kell folytatni. A 4.2 pontban leírt egyhetes kezdő adagolási séma, beleértve az intramuscularis injekciókat (1. nap és 8. nap) alkalmazása nem szükséges. A korábban tartós hatású riszperidon-injekciók különböző dózisaival stabilizált betegek a havi adagolású Xeplion fenntartó kezelés során hasonló dinamikus egyensúlyi állapotú paliperidon-expozíciót érhetnek el, a következők szerint:

A tartós hatású riszperidon-injekció dózisainak és a Xeplion-nak hasonló dinamikus egyensúlyi állapotú paliperidon-expozíciót szükséges elérniük	
A korábbi, tartós hatású riszperidon-injekció dózisa	Xeplion injekció
25 mg 2 hetente	50 mg havonta
37,5 mg 2 hetente	75 mg havonta
50 mg 2 hetente	100 mg havonta

Az antipszichotikus kezelések megszakítása a megfelelő alkalmazási előírásokban foglaltak szerint történjen. Ha a Xeplion alkalmazását megszakítják, nyújtott felszabadulású karakterisztikáját figyelembe kell venni. Az extrapiramidális tünetekre (EPS) adott gyógyszerelés folytatásának szükségességét időszakonként újra kell értékelni.

Kimaradt dózisok

A dózisok kihagyásának elkerülése
A Xeplion második kezdő dózisát egy héttel az első dózist követően ajánlott alkalmazni. A dózis kimaradásának elkerülése céljából a betegek a második dózist az egyhetes (8. nap) időpontot 4 nappal megelőzően vagy azt követően is megkaphatják. A harmadik és további injekciókat hasonló módon a kezdeti dózistitrálás után havonta ajánlott beadni. A betegek a kimaradt havi dózis kiküszöbölése céljából legfeljebb 7 nappal a havi beadási időpont előtt vagy után kaphatják meg az injekciót.

Ha a második Xeplion injekció tervezett napja (8. nap±4 nap) kimarad, a javasolt újrakezdés az első injekció beadásától eltelt időszak hosszától függ.

Kimaradt második kezdő dózis (<4 héttel az első injekció után)
Ha az első injekció beadása óta kevesebb mint 4 hét telt el, akkor a második 100 mg-os injekciót haladéktalanul be kell adni a beteg deltoid izmába. A harmadik, 75 mg-os Xeplion injekciót 5 héttel az első injekciót követően a deltoid izomba vagy a gluteális izomba kell beadni (a második injekció tervezett időpontjától függetlenül). Ezt követően a deltoid izomba vagy a gluteális izomba beadott 25-150 mg dózisú injekciók normál havi ciklusa az egyéni tolerálhatóság és/vagy a hatásosság függvényében folytatható.

Kimaradt második kezdő dózis (4–7 héttel az első injekció után)
Ha az első Xeplion injekció beadása óta 4–7 hét telt el, akkor az adagolást két 100 mg-os injekcióval kell folytatni a következő módon:
1. egy injekciót haladéktalanul be kell adni a deltoid izomba
2. egy másik injekciót ugyancsak a deltoid izomba egy héttel később
3. ezt követően a deltoid izomba vagy a gluteális izomba beadott 25–150 mg dózisú, injekciók normál havi ciklusa az egyéni tolerálhatóság és/vagy hatásosság függvényében folytatható.

Kimaradt második kezdő dózis (>7 héttel az első injekció után)
Ha az első Xeplion injekció beadása óta több mint 7 hét telt el, akkor a Xeplion kezdő dózisára a fent javasolt kezdő adagolást kell alkalmazni.

Kimaradt havi fenntartó dózis (1 hónap–6 hét)
A bevezetést követően havi egyszeri Xeplion injekció javasolt. Ha az utolsó injekció beadása óta kevesebb, mint 6 hét telt el, akkor a korábban alkalmazott, beállított dózist haladéktalanul be kell adni, amit a havi egyszeri injekciók követnek.

Kimaradt havi fenntartó dózis (>6 hét–6 hónap)
Ha az utolsó Xeplion injekció beadása óta több mint 6 hét telt el, a teendők az alábbiak:

25–100 mg dózissal stabilizált betegeknél
1. egy injekciót haladéktalanul be kell adni a deltoid izomba, ugyanabban a dózisban, mint amivel a beteget korábban stabilizálták
2. egy másik injekciót a deltoid izomba (ugyanabban a dózisban) egy héttel később (8. napon)
3. ezt követően a deltoid izomba vagy a gluteális izomba beadott 25–150 mg dózisú, injekciók normál havi ciklusa az egyéni tolerálhatóság és/vagy hatásosság függvényében folytatható.

150 mg dózissal stabilizált betegeknél
1. egy 100 mg-os injekciót haladéktalanul be kell adni a deltoid izomba
2. egy másik 100 mg-os injekciót a deltoid izomba egy héttel később (8. napon)
3. ezt követően a deltoid izomba vagy a gluteális izomba beadott 25–150 mg dózisú, injekciók normál havi ciklusa az egyéni tolerálhatóság és/vagy hatásosság függvényében folytatható.

Kimaradt havi fenntartó dózis (>6 hónap)
Ha az utolsó Xeplion injekció beadása óta több mint 6 hónap telt el, akkor a Xeplion kezdő dózisára a fentiekben javasolt kezdő adagolást kell alkalmazni.

Különleges betegcsoportok

Idősek
65 éves kor felett a hatásosság és a biztonságosság nem bizonyított.

A Xeplion ép vesefunkciójú idős betegek számára javasolt dózisai általában megegyeznek az ép vesefunkciójú, fiatalabb felnőtt betegek dózisaival. Ugyanakkor, mivel az idős betegek veseműködése csökkenhet, dózismódosítás lehet indokolt (lásd lent a *„Vesekárosodás"* című részben a vesekárosodásban szenvedő betegek számára javasolt dózisokat).

Vesekárosodás
A Xeplion-t vesekárosodásban szenvedő betegeknél szisztematikusan nem vizsgálták (lásd 5.2 pont). Az enyhe vesekárosodásban (50≤ kreatinin-clearance <80 ml/perc) szenvedő betegek számára a Xeplion javasolt kezdő dózisa a kezelés 1. napján 100 mg, egy héttel később 75 mg, mindkét esetben a deltoid izomba alkalmazva. A javasolt havi fenntartó dózis egy 25–100 mg-os intervallumon belül 50 mg a beteg tolerálhatósága és/vagy a hatásosság alapján.

A Xeplion közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <50 ml/perc) szenvedő betegek számára nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás
Az oralis paliperidonnal kapcsolatos tapasztalatok alapján az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Mivel a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a paliperidont nem vizsgálták, az ilyen betegek kezelésekor óvatosság ajánlott (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők
A Xeplion biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Xeplion kizárólag intramusculárisan adható. Tilos bármilyen más módon alkalmazni! Lassan, mélyen a deltoid vagy glutealis izomba kell fecskendezni. Minden injekciót csak képzett egészségügyi szakember adhat be. A beadás egyszeri injekció formájában történik. A dózis nem adható be megosztott injekciókként!

Az 1. és a 8. napi kezdő dózisokat a terápiás koncentráció gyors elérése céljából mindkét esetben a deltoid izomba kell beadni (lásd 5.2 pont). A második kezdő dózist követően a havi fenntartó dózisok a deltoid izomba vagy a gluteális izomba is adhatók. Az injekció beadási helyén kialakuló fájdalom esetén megfontolandó a gluteális izomról a deltoid izomra (illetve fordítva) történő áttérés, ha a beadási helyen fellépő diszkomfort rosszul tolerálható (lásd 4.8 pont). A bal és a jobb oldal váltogatása szintén ajánlott (lásd lent).

A Xeplion alkalmazására és a készítmény kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a betegtájékoztatóban (Fontos információ egészségügyi szakemberek részére).

Deltoid izomba történő alkalmazás
A Xeplion kezdő és fenntartó dózisának a deltoid izomba történő beadásához javasolt tűméretet a beteg testtömege határozza meg. A 90 kg vagy a feletti testtömegű betegek számára a 22G×1 ½" (38,1 mm×0,72 mm) tűméret javasolt. A 90 kg alatti testtömegű betegek számára a 23G×1"

(25,4 mm×0,64 mm) tűméret javasolt. Az injekciók deltoid izomba történő beadását a két deltaizom között váltogatni kell.

Gluteális izomba történő alkalmazás
A Xeplion gluteális izomba történő fenntartó alkalmazásához javasolt tűméret 22G×1 ½" (38,1 mm×0,72 mm). Az injekciót a gluteális terület külső felső negyedébe kell beadni. A gluteális izomba történő injekciók beadását a két gluteális izom között váltogatni kell.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, a riszperidonnal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Alkalmazás akut agitált vagy súlyos pszichotikus állapotban lévő betegeknél

A Xeplion nem alkalmazható akut agitált vagy súlyos pszichotikus állapotok kezelésére, amikor a tünetek azonnali enyhítése szükséges.

QT-távolság

Elővigyázatosság szükséges, ha a paliperidont olyan betegeknek írják fel, akik ismert szív- és érrendszeri betegségben szenvednek, vagy a családi kórtörténetükben QT-szakasz-megnyúlás fordult elő, továbbá, ha egyidejűleg más, feltételezetten QT-szakasz-megnyúlást okozó gyógyszereket is használnak.

Neuroleptikus malignus szindróma

Neuroleptikus malignus szindrómát (NMS) – melynek jellemzői a hyperthermia, izommerevség, vegetatív instabilitás, öntudatzavar és emelkedett szérum kreatin-foszfokinázszint – jelentettek paliperidon alkalmazása esetén. További klinikai jelek lehetnek a myoglobinuria (rhabdomyolysis) és az akut veseelégtelenség. Ha a betegnél NMS-re utaló panaszok vagy tünetek jelentkeznek, a paliperidon adását meg kell szakítani.

Tardív dyskinesia/extrapiramidális tünetek

A dopaminreceptor-antagonista tulajdonságokkal rendelkező gyógyszereket összefüggésbe hozták elsősorban a nyelv és/vagy az arc ritmikus, akaratlan mozgásaival jellemzett tardív dyskinesia indukciójával. Ha a tardív dyskinesia-ra utaló panaszok vagy tünetek jelentkeznek, valamennyi antipszichotikum, köztük a paliperidon adásának megszakítása megfontolandó.

Óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik pszichostimulánst (pl. metilfenidát) és paliperidont kapnak egyidejűleg, mivel extrapiramidális tünetek jelentkezhetnek az egyik vagy mindkét gyógyszer beállításakor. A stimuláns-kezelés fokozatos abbahagyása javasolt (lásd 4.5 pont).

Leukopenia, neutropenia és agranulocytosis

Leukopenia, neutropenia és agranulocytosis eseményeket jelentettek a Xeplion mellett. Nagyon ritkán (<1/10 000 beteg) jelentettek agranulocytosist a forgalombahozatalt követő megfigyelések során. A kezelés első néhány hónapjában monitorozni kell azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében klinikailag jelentős alacsony fehérvérsejtszám vagy gyógyszer indukálta leukopenia/neutropenia fordult elő, és a fehérvérsejtszám egyéb oki tényezők nélküli, klinikailag jelentős csökkenése első jelénél meg kell fontolni a Xeplion abbahagyását. Klinikailag jelentős neutropeniás betegeknél a lázat vagy a fertőzésre utaló egyéb tüneteket vagy panaszokat körültekintően kell monitorozni, és a beteget azonnal kezelni kell, ha ilyen tünetek vagy panaszok előfordulnak. Súlyos neutropeniás (abszolút

neutrofilszám < 1×10^9/l) betegeknél a Xeplion-t abba kell hagyni, és a fehérvérsejtszámot annak rendeződéséig ellenőrizni kell.

Túlérzékenységi reakciók

Olyan betegeknél, akik korábban tolerálták a szájon át adott riszperidont vagy a szájon át adott paliperidont, ritkán anaphylaxiás reakciókat jelentettek a forgalombahozatalt követően (lásd 4.1 és 4.8 pont).

Ha túlérzékenységi reakciók jelentkeznek, a Xeplion alkalmazását abba kell hagyni, a klinikai gyakorlatnak megfelelő, általános szupportív kezelést kell kezdeni, és a beteget a panaszok és tünetek megszűnéséig monitorozni kell (lásd 4.3 és 4.8 pont).

Hyperglykaemia és diabetes mellitus

Paliperidon-kezelés során hyperglykaemiáról, diabetes mellitusról és a már meglévő diabetes súlyosbodásáról számoltak be, beleértve a diabeteses kómát és ketoacidózist is. Megfelelő klinikai monitorozás ajánlott a hatályos antipszichotikumok alkalmazására vonatkozó ajánlásoknak megfelelően. Xeplion-nal kezelt betegeknél monitorozni kell a hyperglykaemia tüneteit (mint polydipsia, polyuria, polyphagia és gyengeség), valamint a diabeteses betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell, hogy nem romlott-e a glükóz-kontroll.

Súlygyarapodás

Xeplion alkalmazásakor jelentős testtömeg-gyarapodást figyeltek meg. A testtömeget rendszeresen ellenőrízni kell.

Alkalmazása prolaktin-függő daganatokban szenvedő betegeknél

Szövettenyészeten végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy a prolaktin stimulálhatja a sejtosztódást a humán emlő daganatokban. Bár a klinikai és epidemiológiai vizsgálatok eddig nem mutattak az antipszichotikumok alkalmazásával való egyértelmű összefüggést, a releváns kórtörténettel rendelkező betegeknél óvatosság ajánlott. A paliperidont óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknek a már meglévő daganata prolaktin-függő lehet.

Orthostaticus hypotensio

A paliperidon alfa-blokkoló aktivitása miatt néhány betegnél ortosztatikus hypotensiót válthat ki. Az oralis paliperidon retard tablettával (3, 6, 9 és 12 mg) végzett három, placebokontrollos, 6 hetes, fix dózisú vizsgálat összesített adatai alapján az oralis paliperidonnal kezelt betegek 2,5%-ánál jelentettek ortosztatikus hypotensiót, szemben a placebóval kezeltek 0,8%-ával. A Xeplion-t óvatosan kell alkalmazni ismert cardiovascularis betegségben (pl. szívelégtelenség, myocardialis infarctus vagy ischaemia, ingerületvezetési zavarok), cerebrovascularis betegségben vagy olyan állapotokban, amelyek a beteget hypotensióra teszik hajlamossá (pl. dehidráció és hypovolaemia).

Görcsrohamok

A Xeplion-t óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében görcsök fordultak elő, vagy egyéb olyan állapotokban, amelyek potenciálisan csökkentik a görcsküszöböt.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a paliperidon plazmakoncentrációja emelkedett, ezért az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás ajánlott. A Xeplion közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <50 ml/perc) szenvedő betegek számára nem ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegekről nem állnak rendelkezésre adatok. Óvatosság ajánlott, ha ilyen betegeknél paliperidont alkalmaznak.

Demenciában szenvedő idős betegek

A Xeplion-t nem vizsgálták demenciában szenvedő, idős betegeken. A Xeplion óvatosan alkalmazható stroke szempontjából veszélyeztetett idős, demens betegeknél.

Az alábbi, riszperidonról összegyűjtött tapasztalatok érvényesnek tekinthetők a paliperidonra is.

Összmortalitás
Más atípusos antipszichotikummal, köztük riszperidonnal, aripiprazollal, olanzapinnal és kvetiapinnal kezelt, demenciában szenvedő, idős betegek 17, kontrollos klinikai vizsgálatának metaanalízise során a mortalitás placebóhoz viszonyított, megnövekedett kockázatát tapasztalták. A riszperidonnal kezeltek körében a mortalitás 4% volt, míg a placebóval kezelteknél 3,1%.

Cerebrovascularis mellékhatások
Atípusos antipszichotikumokkal, köztük riszperidonnal, aripiprazollal, olanzapinnal kezelt, demenciában szenvedő betegcsoport randomizált, placebokontrollos klinikai vizsgálataiban a cerebrovascularis mellékhatások kockázatának kb. 3-szoros növekedését figyelték meg. Ennek a fokozott kockázatnak a mechanizmusa nem ismert.

Parkinson-kór és Lewy-testes demencia

A Xeplion felírásakor az orvosoknak a Parkinson-kórban vagy a Lewy-testes demenciában (DLB) szenvedő betegeknél mérlegelniük kell a kockázatokat az előnyökkel szemben, mivel mindkét csoportban a neuroleptikus malignus szindróma fokozott kockázatával, valamint az antipszichotikumokkal szembeni fokozott érzékenységgel kell számolni. Az extrapiramidális tüneteken túl ennek a megnövekedett érzékenységnek a megnyilvánulási formája lehet a zavartság, a tompultság és a gyakori elesésekkel járó testtartási instabilitás.

Priapismus

Beszámoltak arról, hogy az alfa-adrenerg-blokkoló hatású antipszichotikumok (beleértve a riszperidont is) priapismust okozhatnak. A forgalomba hozatalt követően oralis paliperidonnal, a riszperidon aktív metabolitjával kapcsolatban is jelentettek priapismust. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy kérjenek sürgősségi orvosi ellátást, ha a priapismus 4 órán belül nem múlik el.

A testhőmérséklet szabályozása

Az antipszichotikumoknak tulajdonítják, hogy megzavarják a szervezet maghőmérséklet-csökkentő képességét. Megfelelő óvatosság ajánlott, ha a Xeplion-t olyan betegeknek írják fel, akiknél előfordulnak olyan állapotok, amelyek hozzájárulhatnak a test maghőmérsékletének emelkedéséhez, mint pl. kimerítő testedzés, extrém hőexpozíció, antikolinerg aktivitással rendelkező gyógyszerek egyidejű szedése vagy dehidráltság.

Vénás thromboembólia

Antipszichotikus gyógyszerek alkalmazásakor vénás thromboembólia (VTE) eseteiről számoltak be. Mivel az antipszichotikummal kezelt betegeknél gyakran megjelennek a VTE szerzett kockázati tényezői, a Xeplion-kezelés előtt és alatt a VTE összes lehetséges kockázati tényezőjét azonosítani kell, és megelőző intézkedéseket kell tenni.

Antiemetikus hatás

Paliperidonnal végzett preklinikai vizsgálatokban antiemetikus hatást figyeltek meg. Ez a hatás, amennyiben előfordul emberben, elfedheti bizonyos gyógyszerek túladagolásának jeleit és tüneteit, vagy olyan állapotokat, mint a bélelzáródás, a Reye-szindróma és az agydaganat.

Alkalmazás

Ügyelni kell rá, hogy a Xeplion injekciót véletlenül se adjuk az erekbe.

Intraoperatív floppy iris szindróma (IFIS)

Katarakta-műtét során intraoperatív floppy iris szindrómát (IFIS) figyeltek meg α_1a-adrenerg antagonista hatású gyógyszerekkel, mint például a Xeplion-nal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Az IFIS növelheti a műtét alatt és azt követően fellépő, a szemmel összefüggő komplikációk kockázatát. A műtétet megelőzően a szemsebésznek tudnia kell a jelenleg vagy korábban szedett α_1a-adrenerg antagonista hatású gyógyszerekről. A katarakta műtét előtt megszakított α_1-blokkoló kezelés lehetséges előnyét nem igazolták, azt az antipszichotikus kezelés megszakításával járó kockázattal szemben mérlegelni kell.

Segédanyagok
A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Óvatosság ajánlott, ha a Xeplion-t olyan gyógyszerekkel együtt rendelik, amelyekről ismert, hogy a QT-távolság megnyúlását okozzák, mint pl. az I. A osztályba tartozó antiarrhythmiás szerek (pl. kinidin, dizopiramid), a III. osztályba sorolt antiarrhythmiás szerek (pl. amiodaron, szotalol), antihisztaminok, más antipszichotikumok és malériaellenes készítmények (pl. meflokvin). Ez a lista csak tájékoztató jellegű és nem tekinthető teljesnek.

A Xeplion potenciális hatása más gyógyszerekre

A paliperidon várhatóan nem okoz klinikailag jelentős farmakokinetikai interakciókat olyan gyógyszerekkel, amelyeket a citokróm P450 izoenzimek metabolizálnak.

A paliperidon elsődleges központi idegrendszeri hatásai miatt (lásd 4.8 pont) a Xeplion-t más, központi idegrendszerre ható készítményekkel pl. anxiolyticumokkal, a legtöbb antipszichotikummal, hypnoticumokkal, ópiátokkal, stb. vagy alkohollal együtt óvatosan kell alkalmazni.

A paliperidon antagonizálhatja a levodopa és más dopaminagonisták hatását. Ha ezt a kombinációt szükségesnek ítélik, különösen a Parkinson-kór végstádiumában, minden egyes gyógyszer legalacsonyabb hatásos dózisát kell elrendelni.

Potenciális ortosztatikus hypotensiót okozó (lásd 4.4 pont) hatása miatt additív hatás figyelhető meg, ha a Xeplion-t más, ilyen hatású készítményekkel, pl. egyéb antipszichotikumokkal, triciklusos antidepresszánsokkal együtt alkalmazzák.

Óvatosság ajánlott, ha a paliperidont más, olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyekről ismert, hogy csökkentik a görcsküszöböt (pl. fenotiazinok vagy butirofenonok, triciklusos antidepresszánsok vagy szelektív szerotonin-visszavétel-gátlók (SSRI), tramadol, meflokvin stb.).

A retard, oralis paliperidon tabletta egyensúlyi állapotban (12 mg naponta egyszer) történő egyidejű alkalmazása a nyújtott felszabadulású divalproex-nátrium tablettával (500 mg–2000 mg naponta egyszer) nem gyakorolt hatást a valproát dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikájára.

A Xeplion és a lítium interakcióját nem vizsgálták, mindazonáltal farmakokinetikai interakció előfordulása nem valószínű.

Más gyógyszerek potenciális hatása a Xeplion-ra

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a CYP2D6 és a CYP3A4 minimálisan részt vehetnek a paliperidon metabolizmusában, de sem *in vitro*, sem *in vivo* nincsenek arra utaló jelek, hogy ezek az izoenzimek jelentős szerepet játszanak a paliperidon metabolizmusában. Az oralis paliperidon paroxetinnel, mint hatékony CYP2D6-gátlóval történő egyidejű alkalmazása nem mutatott klinikailag jelentős hatást a paliperidon farmakokinetikájára.

A retard, oralis paliperidon tabletta napi egyszeri és 200 mg karbamazepin napi kétszeri egyidejű alkalmazása kb. 37%-kal csökkentette a paliperidon átlagos steady-state C_{max}- és AUC-értékét. Ezt a csökkenést jelentős mértékben a paliperidon renalis clearance-ének 35%-os növekedése okozta, valószínűleg a renális P-glikoprotein karbamazepin általi indukciójának eredményeként. A változatlan formában ürülő hatóanyag mennyiségének kismértékű csökkenése arra utal, hogy a paliperidon CYP metabolizmusát vagy biohasznosulását kis mértékben érintette a karbamazepin egyidejű alkalmazása. Karbamazepin nagyobb dózisainál a paliperidon plazmakoncentrációk nagyobb mértékű csökkenése alakulhat ki. Karbamazepin-kezelés megkezdésekor a Xeplion dózisát újra kell értékelni, és szükség szerint emelni kell. És fordítva: karbamazepin kezelés abbahagyásakor a Xeplion dózisát újra kell értékelni, és szükség szerint csökkenteni kell.

Az egyszeri dózisban alkalmazott retard, oralis paliperidon tabletta 12 mg-jának nyújtott felszabadulású divalproex-nátrium tablettával való egyidejű alkalmazása (két 500 mg-os tabletta egyszer naponta) a növekvő oralis felszívódás valószínűsíthető eredményeként kb. 50%-kal növelte a paliperidon C_{max}- és AUC-értékét. Mivel a szisztémás clearance-re gyakorolt hatás nem volt megfigyelhető, a nyújtott felszabadulású divalproex-nátrium tabletta és a Xeplion intramuscularis injekció között klinikailag jelentős interakció nem várható. Ezt az interakciót Xeplion-nal nem vizsgálták.

A Xeplion riszperidonnal vagy oralis paliperidonnal történő egyidejű alkalmazása

Mivel a paliperidon a riszperidon fő aktív metabolitja, elővigyázatosság szükséges, amikor a Xeplion tartósan riszperidonnal vagy oralis paliperidonnal kerül együttadásra. A Xeplion más antipszichotikummal történő együttadására vonatkozó gyógyszerbiztonsági adatok korlátozottak.

A Xeplion pszichostimulánsokkal történő egyidejű alkalmazása

A pszichostimulánsok (pl. metilfenidát) és a paliperidon kombinált alkalmazása extrapiramidális tüneteket okozhat az egyik vagy mindkét kezelés megváltoztatásakor (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőkön történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a paliperidon tekintetében. Állatokon végzett kísérletekben az intramuscularisan adagolt paliperidon-palmitátnak és az oralisan beadott paliperidonnak nem volt teratogén hatása, de a reproduktív toxicitás más típusait megfigyelték (lásd 5.3 pont). Azoknál az újszülötteknél, akik a terhesség harmadik trimeszterében paliperidonnak voltak kitéve, születésük után fennáll a mellékhatások (pl. extrapiramidális és/vagy elvonási tünetek) jelentkezésének kockázata, amelyek változó súlyosságúak és időtartamúak lehetnek. Beszámoltak izgatottság, fokozott izomtónus, csökkent izomtónus, remegés, aluszékonyság, légzési elégtelenség vagy táplálási zavarok előfordulásáról. Ezért az újszülötteket szoros megfigyelés alatt kell tartani. A Xeplion-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, kivéve, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

A paliperidon oly mértékben választódik ki az anyatejbe, hogy valószínűleg hatással van a szoptatott csecsemőre, ha a szoptató nőnél terápiás dózisokat alkalmaznak. A Xeplion nem alkalmazható a szoptatás alatt.

Termékenység

A preklinikai vizsgálatokban releváns hatásokat nem figyeltek meg.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A paliperidon a lehetséges idegrendszeri és látást befolyásoló hatások, pl. szedáció, álmosság, syncope, homályos látás miatt kis vagy közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont). Ezért a betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a Xeplion iránti egyéni érzékenységük megállapításáig ne vezessenek járművet vagy ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: insomnia, fejfájás, felső légúti fertőzés, reakció az injekció beadási helyén, parkinsonismus, súlynövekedés, akathisia, agitatio, szedáció/somnolentia, hányinger, constipatio, szédülés, csont- és izomrendszeri fájdalom, tachycardia, tremor, hasi fájdalom, hányás, diarrhoea, fáradtság és dystonia. Ezek közül az akathisia és szedáció/somnolentia tűnt dózisfüggőnek.

Mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbiakban található a palideridonnal összefüggésben jelentett összes mellékhatás, a paliperidon-palmitát klinikai vizsgálataiból számított gyakorisági kategóriák szerint. A gyakorisági kategóriák a következők: *nagyon gyakori* (≥1/10); *gyakori* (≥1/100–<1/10); *nem gyakori* (≥1/1000–<1/100); *ritka* (≥1/10 000–< 1/1000); *nagyon ritka* (<1/10 000) és *nem ismert* (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszeri kategória	**Mellékhatások**				
	Gyakoriság				
	Nagyon gyakori	**Gyakori**	**Nem gyakori**	**Ritka**	**Nem ismert[a]**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzés, influenza	pneumonia, bronchitis, légúti fertőzés, sinusitis, cystitis, fülfertőzés, tonsillitis, onychomycosis cellulitis, subcutan abscessus	szemfertőzés, acarodermatitis	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			csökkent fehérvérsejtszám, anaemia	neutropenia, thrombocytopenia, emelkedett eosinophilszám	agranulocytosis
Immunrendszeri betegségek és tünetek			túlérzékenység		anaphylaxiás reakció
Endokrin betegségek és tünetek		hyperprolac-tinaemia[b]		elégtelen antidiuretikus hormonkiválasztás, cukor jelenléte a vizeletben	
Anyagcsere- és		hyperglycaemia,	diabetes mellitus[d],	diabeteses	vízmérgezés

táplálkozási betegségek és tünetek		súlynövekedés, súlycsökkenés, étvágycsökkenés	hyperinsulinaemia, étvágynövekedés, anorexia, emelkedett plazma trigliceridszint, emelkedett plazma koleszterinszint	ketoacidosis, hypoglykaemia, polydipsia	
Pszichiátriai kórképek	insomnia[e]	agitatio, depressio, szorongás	alvászavarok, mania, csökkent libido, idegesség, rémálom	catatonia, zavartság, somnambulismus, tompultság, anorgasmia	alvással összefüggő evési zavar
Idegrendszeri betegségek és tünetek		parkinsonismus[c], akathisia[c], szedáció/ somnolentia, dystonia[c], szédülés, dyskinesia[c], tremor, fejfájás	tardív dyskinesia, syncope, pszichomotoros hiperaktivitás, poszturális szédülés, figyelemzavar, dysarthria, dysgeusia, hypaesthesia, paraesthesia	neuroleptikus malignus szindróma, cerebralis ischaemia, nem reagál az ingerekre, eszméletvesztés, csökkent tudatszint, convulsio[e], egyensúlyzavar, koordinációs zavar, fej-ataxia	diabeteses coma
Szembetegségek és szemészeti tünetek			homályos látás, conjunctivitis, száraz szem	glaucoma, szemmozgási rendellenesség, szemgolyó-forgás, photophobia, fokozott könnyezés, kötőhártya hyperaemia	floppy iris szindróma (intraoperativ)
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			vertigo, tinnitus, fülfájdalom		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		tachycardia	atrioventricularis blokk, vezetési zavar, QT-szakasz-megnyúlással járó EKG, poszturalis orthostaticus tachycardia szindróma, bradycardia, rendellenes EKG, palpitatio	pitvarfibrilláció, sinus arrhytmia	
Érbetegségek és tünetek		hypertensio	hypotensio, ortosztatikus hypotensio	tüdőembólia, vénás thrombosis, kipirulás	ischaemia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		köhögés, orrdugulás	dyspnoe, pharyngolaryngealis fájdalom, epistaxis	alvási apnoe szindróma, pulmonalis pangás, légúti pangás, szörtyzörejek, sípoló légzés	hyperventilatio, aspiratiós pneumonia, dysphonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		hasi fájdalom, hányás, hányinger, constipatio, diarrhoea, dyspepsia, fogfájás	hasi diszkomfort, gastroenteritis, dysphagia, szájszárazság, flatulencia	pancreatitis, vékonybél-elzáródás, nyelvduzzanat, széklet inkontinencia, faecaloma, cheilitis	ileus
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		emelkedett transzamináz-szint	emelkedett gamma-glutamiltranszferáz-szint, emelkedett májenzimértékek		icterus

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			urticaria, pruritus, bőrkiütés, alopecia, ekcéma, száraz bőr, erythema, acne	gyógyszer okozta bőrkiütés, hyperkeratosis, seborrhoeás dermatitis, korpásodás	Stevens–Johnson-szindróma/toxicus epidermalis necrolysis, angiooedema, bőrelszíneződés
A csont-és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		csont- és izomrendszeri fájdalom, hátfájdalom, arthralgia	emelkedett plazma kreatin-foszfokinázszint, izomgörcsök, ízületi merevség, izomgyengeség	rhabdomyolysis, ízületi duzzanat	rendellenes testtartás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			vizelet-inkontinencia, pollakisuria, dysuria	vizeletretenció	
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek					újszülöttkori gyógyszerelvonási tünetegyüttes (lásd 4.6 pont)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		amenorrhoea	erectilis dysfunctio, ejakuláció zavara, menstruáció zavara[e], gynaecomastia, galactorrhoea, szexuális dysfunctio, emlőfájdalom	priapismus, emlő-diszkomfort, emlők vérbősége, emlő megnagyobbodása, hüvelyváladékozás	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		pyrexia, asthenia, fáradtság, reakció az injekció beadási helyén	arcödéma, oedema[e], emelkedett testhőmérséklet, rendellenes járás, mellkasi fájdalom, mellkasi diszkomfort, rossz közérzet, induratio	hypothermia, hidegrázás, szomjúság, gyógyszermegvonási szindróma, tályog az injekció beadási helyén, cellulitis az injekció beadási helyén, cysta az injekció beadási helyén, haematoma az injekció beadási helyén	csökkent testhőmérséklet, nekrózis az injekció beadási helyén, fekély az injekció beadási helyén
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			elesés		

[a] A mellékhatásoknak a gyakorisága „nem ismert” minősítésű, mert nem a paliperidon-palmitáttal végzett klinikai vizsgálatokban kerültek megfigyelésre. Vagy a forgalomba hozatalt követően szerzett spontán jelentésekből származnak és a gyakoriság nem állapítható meg, vagy a riszperidon (bármelyik formája), illetve az oralis paliperidon klinikai vizsgálati adataiból és/vagy a forgalombahozatalt követő jelentésekből származnak.

[b] Lásd alább: „hyperprolactinaemia”.

[c] Lásd alább: „extrapiramidális tünetek”.

[d] Placebokontrollos vizsgálatokban a Xeplion-nal kezelt betegek 0,32%-ánál számoltak be diabetes mellitusról szemben a placebocsoport 0,39%-os arányával. Az összes klinikai vizsgálatból származó össz-incidencia 0,65% volt az összes Xeplion-nal kezelt betegnél.

[e] **Az álmatlanság** tartalmazza: elalvási és átalvási probléma; A **convulsio tartalmazza:** grand mal convulsio; **az oedema tartalmazza:** generalizált oedema, perifériás oedema, ujjbenyomatot megtartó oedema. **A menstruáció zavara** tartalmazza: menstruáció késése, rendszertelen menstruáció, oligomenorrhoea.

A riszperidon-gyógyszerformákkal megfigyelt nemkívánatos hatások

A paliperidon a riszperidon aktiv metabolitja, ezért ezeknek a hatóanyagoknak (beleértve az oralis és az injekciós formát) mellékhatásprofilja vonatkozik egymásra.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Anaphylaxiás reakció
Forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján ritkán anaphylaxiás reakciót jelentettek a Xeplion injekció beadását követően olyan betegeknél, akik korábban jól tolerálták a szájon át szedett riszperidont vagy szájon át szedett paliperidont (lásd 4.4 pont).

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók
A jelentések szerint a fájdalom volt a leggyakoribb, az injekció beadási helyén fellépő mellékhatás. A jelentések szerint ezen reakciók többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt. A vizsgálati alanyok vizuális analóg skála alapján történő értékelései szerint az injekció beadási helyén fellépő fájdalom gyakorisága és intenzitása a Xeplion-nal végzett II. fázisú és III. fázisú vizsgálatok során időben csökkenő tendenciát mutatott. A betegek a deltoid izomba alkalmazott injekciókat némileg fájdalmasabbnak ítélték, mint a megfelelő gluteális izomba alkalmazott injekciókat. Az egyéb, az injekció beadási helyén fellépő reakciók, beleértve az indurációt (gyakori), a pruritust (nem gyakori) és a csomókat (ritka), többnyire enyhébb intenzitásúnak bizonyultak.

Extrapiramidális tünetek (EPS)
EPS a következő meghatározások összesített elemzését foglalja magában: parkinsonismus (tartalmazza: fokozott nyálelválasztás, musculoskeletalis merevség, parkinsonismus, nyáladzás, fogaskerék tünet, bradykinesia, hypokinesia, lárvaarc, izomfeszülés, akinesia, tarkókötöttség, izommerevség, parkinsonos járás, kóros glabella-reflex, parkinsonos nyugalmi remegés), akathisia (tartalmazza: akathisia, nyugtalanság, hyperkinesia és nyugtalan láb szindróma), dyskinesia (dsykinesia, izomrángás, choreoathetosis, athetosis és myoclonus), dystonia (tartalmazza: dystonia, fokozott izomtónus, torticollis, akaratlan izomösszehúzódások, izom kontraktúra, blepharospasmus, oculogyria, a nyelv paralízise, az arc görcse, laryngospasmus, myotonia, opisthotonus, oropharyngealis spasmus, pleurothotonus, nyelvgörcs és szájzár) és tremor. Megjegyzendő, hogy a tünetek szélesebb skálája került felsorolásra, amelyek nem feltétlenül extrapiramidális eredetűek.

Súlygyarapodás
A 13 hetes, 150 mg kezdő dózisú vizsgálat során szokatlan súlynövekedést elért betegek aránya ≥ 7% volt, ami dózisfüggő tendenciára utal, a placebocsoportnál 5%-os előfordulási aránnyal, míg a Xeplion-kezelés során a 25 mg-os, 100 mg-os és 150 mg-os dózisoknál sorrendben 6%, 8% és 13% volt ez az arány.

A hosszú távú, recurrencia-prevenciós vizsgálat 33 hetes nyílt átmeneti/fenntartó szakaszban a Xeplion-nal kezelt betegek 12%-a felelt meg ezen kritériumnak (≥7%-os testtömeg-gyarapodás a kettős vak fázistól a végpontig); az átlagos (SD) súlyváltozás a nyílt szakasz kiindulási szintjéhez képest +0,7 (4,79) kg volt.

Hyperprolactinaemia
Klinikai vizsgálatokban a Xeplion-nal kezelt mindkét nem alanyainál a szérumprolaktin-szint mediánértékének emelkedését figyelték meg. Prolaktinszint-növekedést jelző mellékhatásokat (pl. amenorrhoea, galactorrhoea, menstruáció zavarai és gynaecomastia) az alanyok összesen <1%-ánál jelentettek.

A gyógyszer osztályára jellemző hatások

QT-szakasz-megnyúlás, kamrai arrhythmiák (kamrafibrilláció, ventricularis tachycardia), hirtelen bekövetkező, megmagyarázhatatlan halál, szívmegállás és torsade de pointes előfordulhatnak az antipszichotikumok alkalmazásakor.

Vénás thromboembóliát, köztük tüdőembóliát és mélyvénás trombózist is jelentettek az antipszichotikumok alkalmazásakor (gyakorisága ismeretlen).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

A várható jelek és tünetek, mint pl. álmosság és szedáció, tachycardia és hypotensio, QT-szakasz-megnyúlás és extrapiramidális tünetek általában a paliperidon ismert farmakológiai hatásainak fokozódásából származnak. Oralis paliperidonnal túladagolt betegeknél torsade de pointes és ventricularis fibrilláció fellépéséről számoltak be. Akut túladagolás esetén többszörös gyógyszer bevétel(é)re is gondolni kell.

Kezelés

A túladagolás kezelésének megtervezésekor és a gyógyulás során figyelembe kell venni a gyógyszer nyújtott felszabadulású karakterisztikáját és a paliperidon hosszú eliminációs felezési idejét. A paliperidonnak nincs specifikus antidotuma. Általános szupportív kezelést kell alkalmazni. A légutak átjárhatóságát biztosítani kell, és azt fenn kell tartani megfelelő oxigénellátás és lélegeztetés mellett.

Az esetlegesen előforduló arrhythmiák miatt azonnal el kell kezdeni a cardiovascularis monitorozást, beleértve a folyamatos EKG-monitorozást is. A hypotensiót és a keringés összeomlását megfelelő beavatkozásokkal, például intravénás folyadékpótlással és/vagy szimpatomimetikumok adásával kell kezelni. Súlyos extrapiramidális tünetek esetén antikolinerg szereket kell adni. A beteget felépüléséig szoros megfigyelés és monitorozás alatt kell tartani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Psycholepticumok, egyéb antipsychoticumok, ATC-kód: N05AX13

A Xeplion a (+)- és a (–)-paliperidon racém keverékét tartalmazza.

Hatásmechanizmus

A paliperidon a monoamin hatások szelektív gátlószere, amelynek farmakológiai tulajdonságai különböznek a klasszikus neuroleptikumokétól. A paliperidon erősen kötődik a szerotoninerg $5HT_2$- és a dopaminerg D_2-receptorokhoz. A paliperidon blokkolja az alfa-1 adrenerg receptorokat is, és kisebb mértékben a H1-hisztaminerg és alfa-2 adrenerg receptorokat. A (+)- és a (–)-paliperidon enantiomerek farmakológiai aktivitása minőségileg és mennyiségileg hasonló.

A paliperidon nem kötődik kolinerg receptorokhoz. Ugyan a paliperidon erős D_2-antagonista, amelyről feltételezik, hogy megszünteti a szkizofrénia pozitív tüneteit, kisebb mértékben okoz catalepsiát, és kevésbé csökkenti a motoros funkciót, mint a hagyományos neuroleptikumok. A domináns központi szerotonin antagonista hatás csökkentheti annak esélyét, hogy a paliperidon extrapiramidális mellékhatásokat okoz.

Klinikai hatásosság

A szkizofrénia akut kezelése
A Xeplion hatásosságát a szkizofrénia akut kezelésében négy rövid ideig tartó (egy 9-hetes és három 13 hetes) kettős vak, randomizált, placebokontrollos, fix dózisú vizsgálattal igazolták, amelyeket olyan, akutan visszaeső felnőtt, fekvőbeteg intézetekben kezelteken végeztek el, akik megfeleltek a szkizofrénia DSM-IV kritériumainak. A fix dózisú Xeplion-t a 9-hetes vizsgálat során az 1., 8. és 36. napon, ezen felül a 13 hetes vizsgálatban a 64. napon alkalmazták. A szkizofrénia Xeplion-nal végzett akut kezelése során nem volt szükség további, oralis antipszichotikum pótlásra. Az elsődleges hatásossági végpont a Pozitív és Negatív Szindróma Skála (PANSS) teljes pontszámának csökkenése volt, amint az alábbi táblázat mutatja. A PANSS egy validált, sok adatot tartalmazó felmérés, amely öt faktort alkalmaz a pozitív és negatív tünetek, a dezorientált gondolatok, a kontrollálatlan ellenséges érzelem/izgalmi állapot és a szorongás/depresszió értékelésére. A funkciók értékelése a Személyes és Szociális Funkcionális Skála (Personal and Social Performance, PSP) segítségével történt. A PSP egy validált, klinikai orvosok által értékelt skála, amely személyes és szociális funkciókat mér négy területen: társadalmilag hasznos tevékenységek (munka és tanulás), személyes és szociális kapcsolatok, önellátás, illetve zavaró és agresszív viselkedésformák.

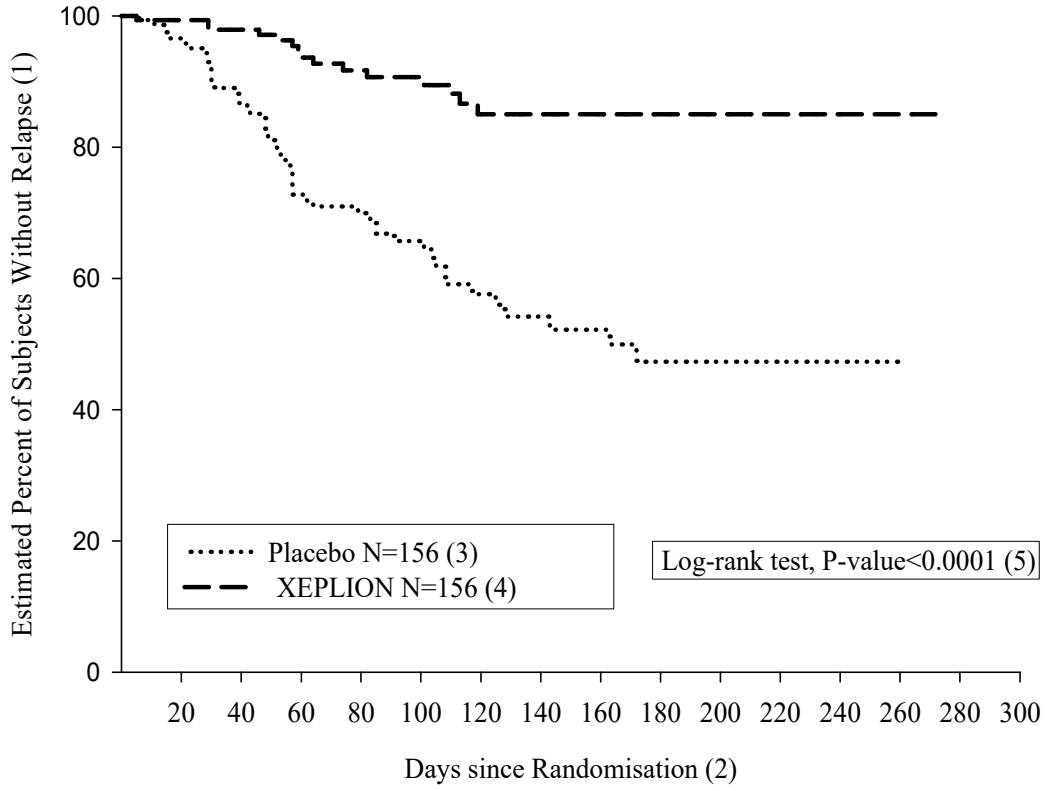
Egy 13 hetes vizsgálat során (n=636) a Xeplion három fix dózisát (ahol a 150 mg-os kezdő dózisú, deltoid izomba alkalmazott injekciót három, 25 mg/4 hét, vagy 100 mg/4 hét vagy 150 mg/4 hét dózisú gluteális vagy deltoid izomba alkalmazott injekció követett) hasonlították össze placebóval, mindhárom vizsgálatban a Xeplion jobb volt a placebónál a PANSS-összpontszám emelkedését tekintve. Ebben a vizsgálatban a 100 mg/4 hét és a 150 mg/4 hét dózissal kezelt csoportok (kivéve a 25 mg/4 hét dózissal kezeltek) a PSP-pontszám tekintetében statisztikailag jobbnak bizonyultak a placebónál. Ezek az eredmények alátámasztják a hatásosságot, valamint a PANSS javulását a kezelés teljes időtartama alatt, valamint a placebóhoz képest szignifikáns különbséget figyeltek meg már a 4. napon a 25 mg-os, valamint a 8. napon a 150 mg-os Xeplion csoportoknál.

Más vizsgálatok eredményei statisztikailag szignifikáns, a Xeplion-nak kedvező eredményeket szolgáltattak, kivéve egy vizsgálatban, az 50 mg-os dózis esetében (lásd alábbi táblázat).

Szkizofrénia Pozitív és Negatív Szindróma Skála (PANSS) összpontszám – Változások a kiindulás és a végpont között – LOCF (az utolsó megfigyelési adat továbbvitelével) az R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 és R092670-PSY-3007 vizsgálatokban: Elsődleges hatásossági analízis					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Kiindulási átlagérték (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Átlagos változás (SD)	–2,9 (19,26)	–8,0 (19,90)	--	–11,6 (17,63)	–13,2 (18,48)
p-érték (vs. placebo)	--	0,034		<0,001	<0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Kiindulási átlagérték (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Átlagos változás (SD)	–4,1 (21,01)	--	–7,9 (18,71)	–11,0 (19,06)	–5,5 (19,78)
p-érték (vs. placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Kiindulási átlagérték (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Átlagos változás (SD)	–7,0 (20,07)	–13,6 (21,45)	–13,2 (20,14)	–16,1 (20,36)	--
p-érték (vs. placebo)	--	0,015	0,017	<0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Kiindulási átlagérték (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Átlagos változás (SD)	6,2 (18,25)	--	–5,2 (21,52)	–7,8 (19,40)	--
p-érték (vs. placebo)	--		0,001	<0,0001	

* A R092670-PSY-3007 vizsgálatban az első napon a Xeplion-kezelés minden résztvevője 150 mg kezdő dózist kapott, majd ezt követően a megjelölt dózist.
Megjegyzés: A pontszámok negatív változása javulásra utal.

A tünetkontroll fenntartása és a szkizofréniarelapszus késleltetése
A Xeplion hatásosságát szkizofréniában a tünetkontroll fenntartására és a relapszus késleltetésére egy hosszan tartó, kettős vak, placebokontrollos, flexibilis dózisú vizsgálatban állapították meg, amelyben 849, nem időskorú, a szkizofrénia DSM-IV kritériumainak megfelelő felnőtt vett részt. Ez a vizsgálat egy 33 hetes nyílt, akut kezelést és stabilizációs fázist, egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, a relapszus megfigyelésére szolgáló fázist és egy 52 hetes, nyílt, kiterjesztett időszakot foglalt magába. Ebben a vizsgálatban a Xeplion havonta alkalmazott dózisai 25, 50, 75 és 100 mg voltak, a 75 mg-os dózist csak az 52 hetes nyílt kiterjesztett időszak során engedélyezték. A betegek a 9-hetes átmeneti időszak során kezdetben változó Xeplion-dózisokat (25–100 mg) kaptak, ezt követte egy 24 hetes fenntartó időszak, amikor a betegeknek ≤ 75 PANSS-értéket kellett elérniük. Dózisváltoztatást csak a fenntartó időszak első 12 hetében engedélyeztek. A stabilizált 410 beteget randomizáltak vagy Xeplion-ra (átlagos időtartam 171 nap [1–407 napos tartomány]) vagy placebóra (átlagos időtartam 105 nap [8–441 napos tartomány]), amíg a változtatható hosszúságú, kettős vak fázisban a szkizofréniás tünetek hanyatlását nem tapasztalták. A vizsgálatot hatásossági okokból korán megszakították, mivel a Xeplion-nal kezelt betegeknél jelentősen hosszabb volt a relapszus eléréséhez szükséges idő (p <0,0001, 1. ábra), mint a placebóval kezelteknél (kockázati arány = 4,32; 95%-os CI: 2,4–7,7).



1. ábra: A relapszus eléréséig eltelt idő Kaplan–Meier-görbéje – időközi analízis (Intent-to-Treat átmeneti analízis elrendezés)
(1) A relapszust nem mutató alanyok becsült százaléka
(2) A randomizáció óta eltelt napok száma
(3) Placebo N = 156
(4) Xeplion N = 156
(5) Log-rang próba, p-érték <0,0001

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Xeplion vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás

A paliperidon-palmitát a paliperidon palmitát-észter prodrugja. A paliperidon-palmitát rendkívül gyenge vízoldékonysága miatt az intramuscularis injekció beadását követően csak lassan oldódik fel, mielőtt paliperidonná hidrolizálna, és felszívódna a szisztémás keringésbe. Egyszeri intramuscularis dózis beadását követően, a paliperidon plazmakoncentrációja fokozatosan emelkedik, majd 13 napos T_{max} medián értéknél éri el a maximális plazmakoncentrációt. A hatóanyag felszabadulása már az 1. napon megkezdődik, és legalább 4 hónapig tart.

A deltoid izomba beadott injekció egyetlen dózisát (25–150 mg) követően átlagosan 28%-kal magasabb C_{max}értéket figyeltek meg a gluteális izomba beadott injekcióhoz képest. Az első napon beadott kezdeti 150 mg dózisú, valamint a 8. napon beadott 100 mg dózisú intramuszkuláris injekciók segítségével a terápiás koncentráció gyorsan elérhető. A Xeplion felszabadulási profilja és adagolási sémája hosszantartó terápiás koncentrációkat eredményez. A Xeplion adagolását követően a teljes paliperidon-expozíció a 25–150 mg-os tartományban dózisfüggő volt, ám kevésbé, mint az 50 mg-ot meghaladó dózisok C_{max}-értékei esetén. A Xeplion 100 mg-os dózisa esetén az átlagos egyensúlyi állapot csúcs-minimális koncentráció aránya a gluteális adagolást követően 1,8, míg a deltoid izomba történő adagolás után 2,2 volt. A Xeplion 25–150 mg-os dózistartományt meghaladó alkalmazását követően a paliperidon látszólagos felezési idejének medián értéke a 25 és 49 nap közötti.

A Xeplion alkalmazását követően a paliperidon-palmitát abszolút biohasznosulása 100%.

A paliperidon-palmitát alkalmazását követően a (+)- és a (–)-enantiomerek egymásba alakulnak át, megközelítőleg AUC(+):AUC(–) = 1,6–1,8 arányt elérve.

A racém paliperidon plazmafehérje-kötődése 74%-os.

Biotranszformáció és elimináció

Egy héttel az azonnali hatóanyag-leadású oralis ^{14}C-paliperidon 1 mg-os dózisának alkalmazását követően, a dózis 59%-a változatlan formában választódott ki a vizeletbe, ami arra utal, hogy a paliperidon hepaticus metabolizmusának mértéke nem jelentős. A bevitt radioaktivitás megközelítőleg 80%-a volt kimutatható a vizeletben és 11%-a a székletben. Négy metabolikus utat azonosítottak *in vivo*, egyiken sem bomlik le a dózisnak több mint 6,5%-a: dealkilálás, hidroxilálás, dehidrogenálódás és benzizoxazol-hasadás. Habár az *in vitro* vizsgálatok alapján felmerült, hogy a CYP2D6 és CYP3A4 izoenzimeknek szerepe lehet a paliperidon lebontásában, *in vivo* vizsgálatok szerint nincs jelentős szerepük a paliperidon metabolizmusában. Populációs farmakokinetikai elemzések szerint az oralis paliperidon alkalmazása után nincs kimutatható különbség a paliperidon látszólagos clearance-ében az extenzív és a lassú CYP2D6 metabolizálók között. *Humán máj mikroszóma frakción végzett in vitro* vizsgálatok szerint a paliperidon érdemben nem gátolja a citokróm P450 izoenzimeken (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 és a CYP3A5) metabolizálódó gyógyszerek lebomlását.

In vitro vizsgálatok rámutattak, hogy a paliperidon a P-glikoprotein szubsztrátja, és nagy koncentrációknál a P-glikoprotein gyenge inhibitora. *In vivo* adatok nem állnak rendelkezésre, és a klinikai jelentőség is ismeretlen.

A tartós hatású paliperidon-palmitát-injekció és az oralis nyújtott felszabadulású paliperidon összehasonlítása

A Xeplion-nal havonta ciklikusan történik a paliperidon-adagolás, míg a nyújtott felszabadulású oralis paliperidon naponta kerül alkalmazásra. A Xeplion kezdő adagolási sémája (150 mg/100 mg a deltoid izomba az 1./8. napon) az egyensúlyi állapotú paliperidon-koncentrációk gyors elérésére szolgál az oralis kiegészítés nélkül alkalmazott terápia megkezdésekor.

Általában a Xeplion alkalmazása utáni teljes kezdeti plazmaszintek a 6–12 mg dózisú nyújtott felszabadulású oralis paliperidon alkalmazása után megfigyelt expozíciós tartományon belül voltak. A Xeplion kezdeti adagolási sémája lehetővé tette, hogy a betegek a 6–12 mg dózisú nyújtott felszabadulású oralis paliperidon expozíciós ablakában maradjanak még a következő dózis alkalmazását megelőző napokon is (8. és 36. nap). A két gyógyszer átlagos farmakokinetikai profiljában mutatkozó különbség miatt farmakokinetikai tulajdonságaik összehasonlításánál óvatosan kell eljárni.

Májkárosodás

A paliperidon nem metabolizálódik jelentősen a májban. Habár a Xeplion-t nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeken, enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás esetén dózismódosítás nem indokolt. Közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh B stádium) szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban a szabad paliperidon-plazmakoncentrációk hasonlóak voltak az egészséges személyekéhez. A paliperidont súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Vesekárosodás

Az egyszeri oralis dózisú paliperidon 3 mg-os retard tablettájának kinetikáját különböző vesefunkcióval rendelkező betegeken vizsgálták. A paliperidon eliminációja csökken a becsült kreatinin-clearance csökkenésével. A paliperidon teljes clearence-e átlagosan 32%-kal csökkent az enyhe (kreatinin-clearance = 50–<80 ml/perc), 64%-kal a közepesen súlyos (kreatinin-clearance = 30–<50 ml/perc), 71%-kal a súlyos (kreatinin-clearance = 10–< 30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél, ez az egészséges vizsgálati alanyokkal összevetve 1,5, 2,6, illetve 4,8-szeres átlagos növekedésnek (AUC_{inf}) felel meg. A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegnél elvégzett korlátozott számú Xeplion vizsgálat és farmakokinetikai szimulációk alapján csökkentett dózis alkalmazása javasolt (lásd 4.2 pont).

Idősek

A populációs farmakokinetikai analízis nem bizonyított életkorrral összefüggő farmakokinetikai különbségeket.

Testtömeg-index (body mass index [BMI])/testtömeg

A paliperidon-palmitáttal végzett farmakokinetikai vizsgálatok a túlsúlyos vagy elhízott betegeknél valamivel kisebb (10–20%) plazmakoncentrációt mutattak, mint a normál testtömegű betegek esetén (lásd 4.2 pont).

Rassz

Az oralis paliperidonnal végzett populációs farmakokinetikai elemzés nem talált rasszfüggő különbségeket a Xeplion alkalmazását követően a paliperidon farmakokinetikájában.

Nem

Férfiak és nők között nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket.

Dohányzási szokások

Humán májenzimekkel végzett *in vitro* vizsgálatok alapján a paliperidon nem szubsztrátja a CYP1A2-nek, ezért a dohányzásnak várhatóan nincs hatása a paliperidon farmakokinetikájára. A Xeplion-nál nem vizsgálták a dohányzás hatását a paliperidon farmakokinetikájára. Egy oralis, nyújtott felszabadulású paliperidon tablettával végzett populációs farmakokinetikai analízis során nyert adatok a dohányzóknál valamivel alacsonyabb paliperidon-expozíciót mutattak, mint a nem dohányzók esetében. Nem valószínű, hogy az eltérésnek klinikai jelentősége van.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Intramuscularisan bevitt paliperidon-palmitáttal (oralis paliperidonnal patkányon és kutyán végzett, ismételt dózistoxicitási vizsgálatok főként farmakológiai hatásokat mutattak, mint pl. a szedáció és az emlőmirigyekben és a genitáliákban mutatkozó prolaktinfüggő hatások. A paliperidon-palmitáttal kezelt állatoknál az intramuscularis injekció beadási helyén gyulladásos reakciót figyeltek meg. Időnként tályogképződést tapasztaltak.

Oralis riszperidonnal – amely patkányban és emberben nagymértékben paliperidonná alakul – patkányon végzett reprodukciós vizsgálatok során az utódok születési súlyában és túlélésében nem kívánt hatásokat észleltek. Vemhes patkányokon a legmagasabb dózisban (160 mg/ttkg/nap) alkalmazott, intramuscularisan beadott paliperidon-palmität hatására sem figyeltek meg embriotoxicitást vagy malformációt, amely dózis az embernél maximálisan javasolt 150 mg-os dózis expozíciós szintje 4,1-szeresének felel meg. Más dopaminantagonisták, ha vemhes állatoknál alkalmazták, negatív hatással voltak az utódok tanulási képességére és motoros fejlődésére.

A paliperidon-palmität és a paliperidon nem voltak genotoxikusak. A riszperidon patkányokon és egereken végzett oralis karcinogenitási vizsgálatai során (egéren) a hipofízis adenoma, (patkányon) a pancreas szigetsejt adenoma és (mindkét fajnál) az emlőmirigy adenoma gyakoribbá válását figyelték meg. Az intramuszkulárisan beadott paliperidon-palmität karcinogén potenciálját patkányon állapították meg. Nőstény patkányokban statisztikailag szignifikáns módon gyakoribbá vált az emlőmirigy-adenoma tekintetében a 10, 30 és 60 mg/ttkg/hónap dózisok alkalmazásakor. Hím patkányoknál statisztikailag szignifikáns növekedést állapítottak meg az emlőmirigy-adenoma és -karcinóma tekintetében 30 és 60 mg/kg/hónap dózisok alkalmazásakor, amely értékek az embernél maximálisan javasolt 150 mg-os dózis expozíciós szint 1,2-, illetve 2,2-szeresének felelnek meg. Ezek a daganatok a tartós D_2-receptor antagonizmussal és a hyperprolactinaemiával hozhatók összefüggésbe. A rágcsálók ezen daganatos elváltozásainak relevanciája az emberi kockázat szempontjából nem ismert.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Poliszorbát 20
Polietilén-glikol 4000
Citromsav-monohidrát
Dinátrium-hidrogén-foszfát (vízmentes)
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát
Nátrium-hidroxid (pH-beállításhoz)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer más gyógyszerekkel nem keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

25 mg
0,25 ml szuszpenzió előretöltött fecskendőben (ciklikus olefin-kopolimer) dugattyúval, ujjtámasszal és védőkupakkal (bromobutil-gumi), 22G×1 ½" (0,72 mm×38,1 mm) és 23G×1" (0,64 mm×25,4 mm) méretű injekciós tűvel.

50 mg
0,5 ml szuszpenzió előretöltött fecskendőben (ciklikus olefin-kopolimer) dugattyúval, ujjtámasszal és védőkupakkal (bromobutil-gumi), 22G×1 ½" (0,72 mm×38,1 mm) és 23G×1" (0,64 mm×25,4 mm) méretű injekciós tűvel.

75 mg
0,75 ml szuszpenzió előretöltött fecskendőben (ciklikus olefin-kopolimer) dugattyúval, ujjtámasszal és védőkupakkal (bromobutil-gumi), 22G×1 ½" (0,72 mm×38,1 mm) és 23G×1" (0,64 mm×25,4 mm) méretű injekciós tűvel.

100 mg
1 ml szuszpenzió előretöltött fecskendőben (ciklikus olefin-kopolimer) dugattyúval, ujjtámasszal és védőkupakkal (bromobutil-gumi), 22G×1 ½" (0,72 mm×38,1 mm) és 23G×1" (0,64 mm×25,4 mm) méretű injekciós tűvel.

150 mg
1,5 ml szuszpenzió előretöltött fecskendőben (ciklikus olefin-kopolimer) dugattyúval, ujjtámasszal és védőkupakkal (bromobutil-gumi), 22G×1 ½" (0,72 mm×38,1 mm) és 23G×1" (0,64 mm×25,4 mm) méretű injekciós tűvel.

Kiszerelések:
A csomagolás 1 előretöltött fecskendőt és 2 tűt tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladék anyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Janssen–Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. március 4.
A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. december 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

ÉÉÉÉ. hónap

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján http://www.ema.europa.eu található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xeplion 150 mg és Xeplion 100 mg retard szuszpenziós injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

156 mg paliperidon-palmitátot tartalmaz 1 ml szuszpenzióban előretöltött fecskendőnként, ami 100 mg paliperidonnak felel meg.
234 mg paliperidon-palmitátot tartalmaz 1,5 ml szuszpenzióban előretöltött fecskendőnként, ami 150 mg paliperidonnak felel meg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Retard szuszpenziós injekció.
A szuszpenzió fehér vagy törtfehér. A szuszpenzió pH-semleges (kb. pH 7,0).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Xeplion paliperidonnal vagy riszperidonnal stabilizált felnőtt szkizofrén betegek fenntartó kezelésére javallott.

Az oralis paliperidon vagy a riszperidon kezelésre korábban reagáló, válogatott felnőtt betegeknél a Xeplion akkor is alkalmazható, ha megelőzően nem történt stabilizálás oralis antipszichotikummal, és a pszichotikus tünetek enyhék vagy közepesen súlyosak, valamint hosszú hatású injekciós kezelés szükséges.

4.2 Adagolás és alkalmazás

<u>Adagolás</u>

Ajánlott a Xeplion alkalmazását a kezelés 1. napján 150 mg-os dózissal elkezdeni, amelyet egy héttel később (8. nap) 100 mg dózis kövessen. A terápiás koncentráció gyors elérése céljából a gyógyszert mindkét esetben a deltoid izomba kell injektálni (lásd 5.2 pont). A harmadik dózist egy hónappal a második kezdő dózist követően kell alkalmazni. A javasolt havi fenntartó dózis 75 mg. Néhány betegnél azonban az egyéni tolerálhatóság és/vagy hatásosság alapján a javasolt 25-150 mg-os tartományon belül előnyösebb lehet alacsonyabb vagy magasabb dózis alkalmazása. A túlsúlyos vagy elhízott betegeknél a felső tartományba eső dózisok alkalmazása lehet indokolt (lásd 5.2 pont). A második kezdő dózist követően a havi fenntartó dózisok vagy a deltoid izomba vagy a gluteális izomba adhatók.

A fenntartó dózis havonta módosítható. Dózismódosításnál a Xeplion nyújtott felszabadulású karakterisztikáját figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont), mivel a fenntartó dózisok teljes hatása néhány hónapos viszonylatban nem minden esetben nyilvánvaló.

Átállás szájon át alkalmazott retard paliperidonról vagy szájon át alkalmazott riszperidonról Xeplion-ra
A Xeplion alkalmazását a fenti 4.2 pont elején leírtaknak megfelelően kell elkezdeni. A korábban tartós hatású paliperidon tabletták különböző dózisaival stabilizált betegek a havi adagolású Xeplion-nal történő fenntartó kezelés alatt hasonló dinamikus egyensúlyi állapotú

paliperidon-expozíciót érhetnek el az injekcióval. A Xeplion fenntartó dózisai, melyekkel hasonló dinamikus egyensúlyi állapotú paliperidon-expozíciót szükséges elérni a következők:

A tartós hatású paliperidon tabletták dózisainak és a Xeplion-nak hasonló dinamikus egyensúlyi állapotú paliperidon-expozíciót szükséges elérniük a fenntartó kezelés alatt	
A korábbi, tartós hatású paliperidon tabletta dózisa	**Xeplion injekció**
3 mg naponta	25-50 mg havonta
6 mg naponta	75 mg havonta
9 mg naponta	100 mg havonta
12 mg naponta	150 mg havonta

A korábbi oralis paliperidon vagy riszperidon alkalmazását a Xeplion-kezelés megkezdésének időpontjában lehet megszakítani. Néhány beteg esetében előnyös lehet a fokozatos leállítás. Néhány betegnél, akik az orális paliperidon magasabb dózisairól (pl. 9–12 mg naponta) állnak át glutealis injekcióra, előfordulhat, hogy a Xeplion-nal alacsonyabb plazmaexpozíció alakul ki az átállást követő első 6 hónapban. Ezért, alternatívaként megfontolandó deltoid injekció adása az első 6 hónapban.

Átállás hosszú hatású riszperidon-injekcióról Xeplion-ra
A tartós hatású riszperidon-injekcióról történő átállásnál a Xeplion terápia a következő tervezett injekció időpontjában kezdhető el. Ezután a Xeplion adását havi rendszerességgel kell folytatni. A 4.2 pontban leírt egyhetes kezdő adagolási séma, beleértve az intramuscularis injekciókat (1. nap és 8. nap) alkalmazása nem szükséges. A korábban tartós hatású riszperidon-injekciók különböző dózisaival stabilizált betegek a havi adagolású Xeplion fenntartó kezelés során hasonló dinamikus egyensúlyi állapotú paliperidon-expozíciót érhetnek el, a következők szerint:

A tartós hatású riszperidon-injekció dózisainak és a Xeplion-nak hasonló dinamikus egyensúlyi állapotú paliperidon-expozíciót szükséges elérniük	
A korábbi, tartós hatású riszperidon-injekció dózisa	Xeplion injekció
25 mg 2 hetente	50 mg havonta
37,5 mg 2 hetente	75 mg havonta
50 mg 2 hetente	100 mg havonta

Az antipszichotikus kezelések megszakítása a megfelelő alkalmazási előírásokban foglaltak szerint történjen. Ha a Xeplion alkalmazását megszakítják, nyújtott felszabadulású karakterisztikáját figyelembe kell venni. Az extrapiramidális tünetekre (EPS) adott gyógyszerelés folytatásának szükségességét időszakonként újra kell értékelni.

Kimaradt dózisok

A dózisok kihagyásának elkerülése
A Xeplion második kezdő dózisát egy héttel az első dózist követően ajánlott alkalmazni. A dózis kimaradásának elkerülése céljából a betegek a második dózist az egy hetes (8. nap) időpontot 4 nappal megelőzően vagy azt követően is megkaphatják. A harmadik és további injekciókat hasonló módon a kezdeti dózistitrálás után havonta ajánlott beadni. A betegek a kimaradt havi dózis kiküszöbölése céljából legfeljebb 7 nappal a havi beadási időpont előtt vagy után kaphatják meg az injekciót.

Ha a második Xeplion injekció tervezett napja (8. nap±4 nap) kimarad, a javasolt újrakezdés az első injekció beadásától eltelt időszak hosszától függ.

Kimaradt második kezdő dózis (<4 héttel az első injekció után)
Ha az első injekció beadása óta kevesebb mint 4 hét telt el, akkor a második 100 mg-os injekciót haladéktalanul be kell adni a beteg deltoid izmába. A harmadik, 75 mg-os Xeplion injekciót 5 héttel az első injekciót követően a deltoid izomba vagy a gluteális izomba kell beadni (a második injekció tervezett időpontjától függetlenül). Ezt követően a deltoid izomba vagy a gluteális izomba beadott 25-150 mg dózisú injekciók normál havi ciklusa az egyéni tolerálhatóság és/vagy a hatásosság függvényében folytatható.

Kimaradt második kezdő dózis (4–7 héttel az első injekció után)
Ha az első Xeplion injekció beadása óta 4–7 hét telt el, akkor az adagolást két 100 mg-os injekcióval kell folytatni a következő módon:
1. egy injekciót haladéktalanul be kell adni a deltoid izomba
2. egy másik injekciót ugyancsak a deltoid izomba egy héttel később
3. ezt követően a deltoid izomba vagy a gluteális izomba beadott 25-150 mg dózisú injekciók normál havi ciklusa az egyéni tolerálhatóság és/vagy a hatásosság függvényében folytatható.

Kimaradt második kezdő dózis (>7 héttel az első injekció után)
Ha az első Xeplion injekció beadása óta több mint 7 hét telt el, akkor a Xeplion kezdő dózisára a fent javasolt kezdő adagolást kell alkalmazni.

Kimaradt havi fenntartó dózis (1 hónap–6 hét)
A bevezetést követően havi egyszeri Xeplion injekció javasolt. Ha az utolsó injekció beadása óta kevesebb, mint 6 hét telt el, akkor a korábban alkalmazott, beállított dózist haladéktalanul be kell adni, amit a havi egyszeri injekciók követnek.

Kimaradt havi fenntartó dózis (>6 hét–6 hónap)
Ha az utolsó Xeplion injekció beadása óta több mint 6 hét telt el, a teendők az alábbiak:

25–100 mg dózissal stabilizált betegeknél
1. egy injekciót haladéktalanul be kell adni a deltoid izomba, ugyanabban a dózisban, mint amivel a beteget korábban stabilizálták
2. egy másik injekciót a deltoid izomba (ugyanabban a dózisban) egy héttel később (8. napon)
3. ezt követően a deltoid izomba vagy a gluteális izomba beadott 25-150 mg dózisú injekciók normál havi ciklusa az egyéni tolerálhatóság és/vagy a hatásosság függvényében folytatható.

150 mg dózissal stabilizált betegeknél
1. egy 100 mg-os injekciót haladéktalanul be kell adni a deltoid izomba
2. egy másik 100 mg-os injekciót a deltoid izomba egy héttel később (8. napon)
3. ezt követően a deltoid izomba vagy a gluteális izomba beadott 25-150 mg dózisú injekciók normál havi ciklusa az egyéni tolerálhatóság és/vagy a hatásosság függvényében folytatható.

Kimaradt havi fenntartó dózis (>6 hónap)
Ha az utolsó Xeplion injekció beadása óta több mint 6 hónap telt el, akkor a Xeplion kezdő dózisára a fentiekben javasolt kezdő adagolást kell alkalmazni.

<u>Különleges betegcsoportok</u>

Idősek
65 éves kor felett a hatásosság és a biztonságosság nem bizonyított.

A Xeplion ép vesefunkciójú idős betegek számára javasolt dózisai általában megegyeznek az ép vesefunkciójú, fiatalabb felnőtt betegek dózisaival. Ugyanakkor, mivel az idős betegek veseműködése csökkenhet, dózismódosítás lehet indokolt (lásd lent a *„Vesekárosodás"* című részben a vesekárosodásban szenvedő betegek számára javasolt dózisokat).

Vesekárosodás
A Xeplion-t vesekárosodásban szenvedő betegeknél szisztematikusan nem vizsgálták (lásd 5.2 pont). Az enyhe vesekárosodásban (50≤ kreatinin-clearance <80 ml/perc) szenvedő betegek számára a Xeplion javasolt kezdő dózisa a kezelés 1. napján 100 mg, egy héttel később 75 mg, mindkét esetben a deltoid izomba alkalmazva. A javasolt havi fenntartó dózis egy 25–100 mg-os intervallumon belül 50 mg a beteg tolerálhatósága és/vagy a hatásosság alapján.

A Xeplion közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <50 ml/perc) szenvedő betegek számára nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás
Az oralis paliperidonnal kapcsolatos tapasztalatok alapján az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Mivel a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a paliperidont nem vizsgálták, az ilyen betegek kezelésekor óvatosság ajánlott (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők
A Xeplion biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Xeplion kizárólag intramuscularisan adható. Tilos bármilyen más módon alkalmazni! Lassan, mélyen a deltoid vagy glutealis izomba kell fecskendezni. Minden injekciót csak képzett egészségügyi szakember adhat be. A beadás egyszeri injekció formájában történik. A dózis nem adható be megosztott injekciókként!

Az 1. és a 8. napi kezdő dózisokat a terápiás koncentráció gyors elérése céljából mindkét esetben a deltoid izomba kell beadni (lásd 5.2 pont). A második kezdő dózist követően a havi fenntartó dózisok a deltoid izomba vagy a gluteális izomba adhatók. Az injekció beadási helyén kialakuló fájdalom esetén megfontolandó a gluteális izomról a deltoid izomra (illetve fordítva) történő áttérés, ha a beadási helyen fellépő diszkomfort rosszul tolerálható (lásd 4.8 pont). A bal és a jobb oldal váltogatása szintén ajánlott (lásd lent).

A Xeplion alkalmazására és a készítmény kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a a betegtájékoztatóban (Fontos információ egészségügyi szakemberek részére).

Deltoid izomba történő alkalmazás
A Xeplion kezdő és fenntartó dózisának a deltoid izomba történő beadásához javasolt tűméretet a beteg testtömege határozza meg. A 90 kg vagy a feletti testtömegű betegek számára a 22G×1 ½" (38,1 mm×0,72 mm) tűméret javasolt. A 90 kg alatti testtömegű betegek számára a 23G×1" (25,4 mm×0,64 mm) tűméret javasolt. Az injekciók deltoid izomba történő beadását a két deltaizom között váltogatni kell.

Gluteális izomba történő alkalmazás
A Xeplion gluteális izomba történő fenntartó alkalmazásához javasolt tűméret 22G×1 ½" (38,1 mm×0,72 mm). Az injekciót a gluteális terület külső felső negyedébe kell beadni. Az injekciók gluteális izomba történő beadását a két gluteális izom között váltogatni kell.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, a riszperidonnal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Alkalmazás akut agitált vagy súlyos pszichotikus állapotban lévő betegeknél

A Xeplion nem alkalmazható akut agitált vagy súlyos pszichotikus állapotok kezelésére, amikor a tünetek azonnali enyhítése szükséges.

QT-távolság

Elővigyázatosság szükséges, ha a paliperidont olyan betegeknek írják fel, akik ismert szív- és érrendszeri betegségben szenvednek, vagy a családi kórtörténetükben QT-szakasz-megnyúlás fordult

elő, továbbá, ha egyidejűleg, más, feltételezetten QT-szakasz-megnyúlást okozó gyógyszereket is használnak.

Neuroleptikus malignus szindróma

Neuroleptikus malignus szindrómát (NMS) – melynek jellemzői a hyperthermia, izommerevség, vegetatív instabilitás, öntudatzavar és emelkedett szérum-kreatinfoszfokináz-szint – jelentettek paliperidon alkalmazása esetén. További klinikai jelek lehetnek a myoglobinuria (rhabdomyolysis) és az akut veseelégtelenség. Ha a betegnél NMS-re utaló panaszok vagy tünetek jelentkeznek, a paliperidon adását meg kell szakítani.

Tardív dyskinesia/extrapiramidális tünetek

A dopaminreceptor-antagonista tulajdonságokkal rendelkező gyógyszereket összefüggésbe hozták elsősorban a nyelv és/vagy az arc ritmikus, akaratlan mozgásaival jellemzett tardív dyskinesia indukciójával. Ha a tardív dyskinesia-ra utaló panaszok vagy tünetek jelentkeznek, valamennyi antipszichotikum, köztük a paliperidon, adásának megszakítása megfontolandó.

Óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik pszichostimulánst (pl. metilfenidát) és paliperidont kapnak egyidejűleg, mivel extrapiramidális tünetek jelentkezhetnek az egyik vagy mindkét gyógyszer beállításakor. A stimuláns-kezelés fokozatos abbahagyása javasolt (lásd 4.5 pont).

Leukopenia, neutropenia és agranulocytosis

Leukopenia, neutropenia és agranulocytosis eseményeket jelentettek a Xeplion mellett. Nagyon ritkán (<1/10 000 beteg) jelentettek agranulocytosist a forgalombahozatalt követő megfigyelések során. A kezelés első néhány hónapjában monitorozni kell azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében klinikailag jelentős alacsony fehérvérsejtszám vagy gyógyszer indukálta leukopenia/neutropenia fordult elő, és a fehérvérsejtszám egyéb oki tényezők nélküli, klinikailag jelentős csökkenése első jelénél meg kell fontolni a Xeplion abbahagyását. Klinikailag jelentős neutropeniás betegeknél a lázat vagy a fertőzésre utaló egyéb tüneteket vagy panaszokat körültekintően kell monitorozni, és a beteget azonnal kezelni kell, ha ilyen tünetek vagy panaszok előfordulnak. Súlyos neutropeniás (abszolút neutrofilszám $<1 \times 10^9$/l) betegeknél a Xeplion-t abba kell hagyni, és a fehérvérsejtszámot annak rendeződéséig ellenőrizni kell.

Túlérzékenységi reakciók

Olyan betegeknél, akik korábban tolerálták a szájon át adott riszperidont vagy a szájon át adott paliperidont, ritkán anaphylaxiás reakciókat jelentettek a forgalombahozatalt követően (lásd 4.1 és 4.8 pont).

Ha túlérzékenységi reakciók jelentkeznek, a Xeplion alkalmazását abba kell hagyni, a klinikai gyakorlatnak megfelelő, általános szupportív kezelést kell kezdeni és a beteget a panaszok és tünetek megszűnéséig monitorozni kell (lásd 4.3 és 4.8 pont).

Hyperglykaemia és diabetes mellitus

Paliperidon-kezelés során hyperglykaemiáról, diabetes mellitusról és a már meglévő diabetes súlyosbodásáról számoltak be, beleértve a diabeteses kómát és ketoacidózist is. Megfelelő klinikai monitorozás ajánlott a hatályos antipszichotikumok alkalmazására vonatkozó ajánlásoknak megfelelően. Xeplion-nal kezelt betegeknél monitorozni kell a hyperglykaemia tüneteit (mint polydipsia, polyuria, polyphagia és gyengeség), valamint a diabeteses betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell, hogy nem romlott-e a glükóz-kontroll.

Súlygyarapodás

Xeplion alkalmazásakor jelentős testtömeg-gyarapodást figyeltek meg. A testtömeget rendszeresen ellenőrízni kell.

Alkalmazása prolaktin-függő daganatokban szenvedő betegeknél

Szövettenyészeten végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy a prolaktin stimulálhatja a sejtosztódást a humán emlő daganatokban. Bár a klinikai és epidemiológiai vizsgálatok eddig nem mutattak az antipszichotikumok alkalmazásával való egyértelmű összefüggést, a releváns kórtörténettel rendelkező betegeknél óvatosság ajánlott. A paliperidont óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknek a már meglévő daganata prolaktin-függő lehet.

Orthostaticus hypotensio

A paliperidon alfa-blokkoló aktivitása miatt néhány betegnél ortosztatikus hypotensiót válthat ki. Az oralis paliperidon retard tablettával (3, 6, 9 és 12 mg) végzett három, placebokontrollos, 6 hetes, fix dózisú vizsgálat összesített adatai alapján az oralis paliperidonnal kezelt betegek 2,5%-ánál jelentettek ortosztatikus hypotensiót, szemben a placebóval kezeltek 0,8%-ával. A Xeplion-t óvatosan kell alkalmazni ismert cardiovascularis betegségben (pl. szívelégtelenség, myocardialis infarctus vagy ischaemia, ingerületvezetési zavarok), cerebrovascularis betegségben vagy olyan állapotokban, amelyek a beteget hypotensióra teszik hajlamossá (pl. dehidráció és hypovolaemia).

Görcsrohamok

A Xeplion-t óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében görcsök fordultak elő, vagy egyéb olyan állapotokban, amelyek potenciálisan csökkentik a görcsküszöböt.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a paliperidon plazmakoncentrációja emelkedett, ezért az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás ajánlott. A Xeplion közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <50 ml/perc) szenvedő betegek számára nem ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegekről nem állnak rendelkezésre adatok. Óvatosság ajánlott, ha ilyen betegeknél paliperidont alkalmaznak.

Demenciában szenvedő idős betegek

A Xeplion-t nem vizsgálták demenciában szenvedő, idős betegeken. A Xeplion óvatosan alkalmazható stroke szempontjából veszélyeztetett idős, demens betegeknél.

Az alábbi, riszperidonról összegyűjtött tapasztalatok érvényesnek tekinthetők a paliperidonra is.

Összmortalitás
Más atípusos antipszichotikummal, köztük riszperidonnal, aripiprazollal, olanzapinnal és kvetiapinnal kezelt, demenciában szenvedő, idős betegek 17, kontrollos klinikai vizsgálatának metaanalízise során a mortalitás placebóhoz viszonyított, megnövekedett kockázatát tapasztalták. A riszperidonnal kezeltek körében a mortalitás 4% volt, míg a placebóval kezelteknél 3,1%.

Cerebrovascularis mellékhatások
Atípusos antipszichotikumokkal, köztük riszperidonnal, aripiprazollal, olanzapinnal kezelt, demenciában szenvedő betegcsoport randomizált, placebokontrollos klinikai vizsgálataiban a

cerebrovascularis mellékhatások kockázatának kb. 3szoros növekedését figyelték meg. Ennek a fokozott kockázatnak a mechanizmusa nem ismert.

Parkinson-kór és Lewy-testes demencia

A Xeplion felírásakor az orvosoknak a Parkinson-kórban vagy a Lewy-testes demenciában (DLB) szenvedő betegeknél mérlegelniük kell a kockázatokat az előnyökkel szemben, mivel mindkét csoportban a neuroleptikus malignus szindróma fokozott kockázatával, valamint az antipszichotikumokkal szembeni fokozott érzékenységgel kell számolni. Az extrapiramidális tüneteken túl ennek a megnövekedett érzékenységnek a megnyilvánulási formája lehet a zavartság, a tompultság és a gyakori elesésekkel járó testtartási instabilitás.

Priapismus

Beszámoltak arról, hogy az alfa-adrenerg-blokkoló hatású antipszichotikumok (beleértve a riszperidont is) priapismust okozhatnak. A forgalomba hozatalt követően oralis paliperidonnal, a riszperidon aktív metabolitjával, kapcsolatban is jelentettek priapismust. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy kérjenek sürgősségi orvosi ellátást, ha a priapismus 4 órán belül nem múlik el.

A testhőmérséklet szabályozása

Az antipszichotikumoknak tulajdonítják, hogy megzavarják a szervezet maghőmérséklet-csökkentő képességét. Megfelelő óvatosság ajánlott, ha a Xeplion-t olyan betegeknek írják fel, akiknél előfordulnak olyan állapotok, amelyek hozzájárulhatnak a test maghőmérsékletének emelkedéséhez, mint pl. kimerítő testedzés, extrém hőexpozíció, antikolinerg aktivitással rendelkező gyógyszerek egyidejű szedése vagy dehidráltság.

Vénás thromboembólia

Antipszichotikus gyógyszerek alkalmazásakor vénás thromboembólia (VTE) eseteiről számoltak be. Mivel az antipszichotikummal kezelt betegeknél gyakran megjelennek a VTE szerzett kockázati tényezői, a Xeplion-kezelés előtt és alatt a VTE összes lehetséges kockázati tényezőjét azonosítani kell, és megelőző intézkedéseket kell tenni.

Antiemetikus hatás

Paliperidonnal végzett preklinikai vizsgálatokban antiemetikus hatást figyeltek meg. Ez a hatás, amennyiben előfordul emberben, elfedheti bizonyos gyógyszerek túladagolásának jeleit és tüneteit, vagy olyan állapotokat, mint a bélelzáródás, a Reye-szindróma és az agydaganat.

Alkalmazás

Ügyelni kell rá, hogy a Xeplion injekciót véletlenül se adjuk az erekbe.

Intraoperatív floppy iris szindróma (IFIS)

Katarakta-műtét során intraoperatív floppy iris szindrómát (IFIS) figyeltek meg α_1a-adrenerg antagonista hatású gyógyszerekkel, mint például a Xeplion-nal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Az IFIS növelheti a műtét alatt és azt követően fellépő, a szemmel összefüggő komplikációk kockázatát. A műtétet megelőzően a szemsebésznek tudnia kell a jelenleg vagy korábban szedett α_1a-adrenerg antagonista hatású gyógyszerekről. A katarakta műtét előtt megszakított α_1-blokkoló kezelés lehetséges előnyét nem igazolták, azt az antipszichotikus kezelés megszakításával járó kockázattal szemben mérlegelni kell.

Segédanyagok
A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Óvatosság ajánlott, ha a Xeplion-t olyan gyógyszerekkel együtt rendelik, amelyekről ismert, hogy a QT-távolság megnyúlását okozzák, mint pl. az I. A osztályba tartozó antiarrhythmiás szerek (pl. kinidin, dizopiramid), a III. osztályba sorolt antiarrhythmiás szerek (pl. amiodaron, szotalol), antihisztaminok, más antipszichotikumok és malériaellenes készítmények (pl. meflokvin). Ez a lista csak tájékoztató jellegű és nem tekinthető teljesnek.

A Xeplion potenciális hatása más gyógyszerekre

A paliperidon várhatóan nem okoz klinikailag jelentős farmakokinetikai interakciókat olyan gyógyszerekkel, amelyeket a citokróm P450 izoenzimek metabolizálnak.

A paliperidon elsődleges központi idegrendszeri hatásai miatt (lásd 4.8 pont) a Xeplion-t más központi idegrendszerre ható készítményekkel pl. anxiolyticumokkal, a legtöbb antipszichotikummal, hypnoticumokkal, ópiátokkal, stb. vagy alkohollal együtt óvatosan kell alkalmazni.

A paliperidon antagonizálhatja a levodopa és más dopaminagonisták hatását. Ha ezt a kombinációt szükségesnek ítélik, különösen a Parkinson-kór végstádiumában, minden egyes gyógyszer legalacsonyabb hatásos dózisát kell elrendelni.

Potenciális ortosztatikus hypotensiót okozó (lásd 4.4 pont) hatása miatt additív hatás figyelhető meg, ha a Xeplion-t más, ilyen hatású készítményekkel, pl. egyéb antipszichotikumokkal, triciklusos antidepresszánsokkal együtt alkalmazzák.

Óvatosság ajánlott, ha a paliperidont más, olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyekről ismert, hogy csökkentik a görcsküszöböt (pl. fenotiazinok vagy butirofenonok, triciklusos antidepresszánsok vagy szelektív szerotonin-visszavétel-gátlók (SSRI), tramadol, meflokvin stb.).

Az oralis retard paliperidon tabletta egyensúlyi állapotban (12 mg naponta egyszer) történő egyidejű alkalmazása a nyújtott felszabadulású divalproex-nátrium tablettával (500 mg–2000 mg naponta egyszer) nem gyakorolt hatást a valproát dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikájára.

A Xeplion és a lítium interakcióját nem vizsgálták, mindazonáltal farmakokinetikai interakció előfordulása nem valószínű.

Más gyógyszerek potenciális hatása a Xeplion-ra

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a CYP2D6 és a CYP3A4 minimálisan részt vehetnek a paliperidon metabolizmusában, de sem *in vitro*, sem *in vivo* nincsenek arra utaló jelek, hogy ezek az izoenzimek jelentős szerepet játszanak a paliperidon metabolizmusában. Az oralis paliperidon paroxetinnel, mint hatékony CYP2D6-gátlóval történő egyidejű alkalmazása nem mutatott klinikailag jelentős hatást a paliperidon farmakokinetikájára.

A retard, oralis paliperidon tabletta napi egyszeri és 200 mg karbamazepin napi kétszeri egyidejű alkalmazása kb. 37%-kal csökkentette a paliperidon átlagos steady-state C_{max}- és AUC-értékét. Ezt a csökkenést jelentős mértékben a paliperidon renalis clearance-ének 35%-os növekedése okozta, valószínűleg a renális P-glikoprotein karbamazepin általi indukciójának eredményeként. A változatlan formában ürülő hatóanyag mennyiségének kismértékű csökkenése arra utal, hogy a paliperidon CYP metabolizmusát vagy biohasznosulását kis mértékben érintette a karbamazepin egyidejű alkalmazása. Karbamazepin nagyobb dózisainál a paliperidon plazmakoncentrációk nagyobb mértékű csökkenése alakulhat ki. Karbamazepin-kezelés megkezdésekor a Xeplion dózisát újra kell értékelni, és szükség

szerint emelni kell. És fordítva: karbamazepin kezelés abbahagyásakor a Xeplion dózisát újra kell értékelni, és szükség szerint csökkenteni kell.

Az egyszeri dózisban alkalmazott retard, oralis paliperidon tabletta 12 mg-jának nyújtott felszabadulású divalproex-nátrium tablettával való egyidejű alkalmazása (két 500 mg-os tabletta egyszer naponta) a növekvő oralis felszívódás valószínűsíthető eredményeként kb. 50%-kal növelte a paliperidon C_{max} és AUC-értékét. Mivel a szisztémás clearance-re gyakorolt hatás nem volt megfigyelhető, a nyújtott felszabadulású divalproex-nátrium tabletta és a Xeplion intramuscularis injekció között klinikailag jelentős interakció nem várható. Ezt az interakciót Xeplion-nal nem vizsgálták.

A Xeplion riszperidonnal vagy oralis paliperidonnal történő egyidejű alkalmazása

Mivel a paliperidon a riszperidon fő aktív metabolitja, elővigyázatosság szükséges, amikor a Xeplion tartósan riszperidonnal vagy oralis paliperidonnal kerül együttadásra. A Xeplion más antipszichotikummal történő együttadására vonatkozó gyógyszerbiztonsági adatok korlátozottak.

A Xeplion pszichostimulánsokkal történő egyidejű alkalmazása

A pszichostimulánsok (pl. metilfenidát) és a paliperidon kombinált alkalmazása extrapiramidális tüneteket okozhat az egyik vagy mindkét kezelés megváltoztatásakor (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőkön történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a paliperidon tekintetében. Állatokon végzett kísérletekben az intramuscularisan adagolt paliperidon-palmitátnak és az oralisan beadott paliperidonnak nem volt teratogén hatása, de a reproduktív toxicitás más típusait megfigyelték (lásd 5.3 pont). Azoknál az újszülötteknél, akik a terhesség harmadik trimeszterében antipszichotikumok szedésének (így paliperidonnak) voltak kitéve, születésük után fennáll a mellékhatások (pl. extrapiramidális és/vagy elvonási tünetek) jelentkezésének kockázata, amelyek változó súlyosságúak és időtartamúak lehetnek. Beszámoltak izgatottság, fokozott izomtónus, csökkent izomtónus, remegés, aluszékonyság, légzési elégtelenség vagy táplálási zavarok előfordulásáról. Ezért az újszülötteket szoros megfigyelés alatt kell tartani. A Xeplion-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, kivéve, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

A paliperidon oly mértékben választódik ki az anyatejbe, hogy valószínűleg hatással van a szoptatott csecsemőre, ha a szoptató nőnél terápiás dózisokat alkalmaznak. A Xeplion nem alkalmazható a szoptatás alatt.

Termékenység

A preklinikai vizsgálatokban releváns hatásokat nem figyeltek meg.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A paliperidon a lehetséges idegrendszeri és látást befolyásoló hatások, pl. szedáció, álmosság, syncope, homályos látás miatt kis vagy közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont). Ezért a betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a Xeplion iránti egyéni érzékenységük megállapításáig ne vezessenek járművet vagy ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: insomnia, fejfájás, felső légúti fertőzés, reakció az injekció beadási helyén, parkinsonismus, súlynövekedés, akathisia, agitatio, szedáció/somnolentia, hányinger, constipatio, szédülés, csont- és izomrendszeri fájdalom, tachycardia, tremor, hasi fájdalom, hányás, diarrhoea, fáradtság és dystonia. Ezek közül az akathisia és szedáció/somnolentia tűnt dózisfüggőnek.

Mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbiakban található a palideridonnal összefüggésben jelentett összes mellékhatás, a paliperidon-palmitát klinikai vizsgálataiból számított gyakorisági kategóriák szerint. A gyakorisági kategóriák a következők: *nagyon gyakori* (≥1/10); *gyakori* (≥1/100–<1/10); *nem gyakori* (≥1/1000–<1/100); *ritka* (≥1/10 000–<1/1000); *nagyon ritka* (<1/10 000) és *nem ismert* (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszeri kategória	**Mellékhatások**				
	Gyakoriság				
	Nagyon gyakori	**Gyakori**	**Nem gyakori**	**Ritka**	**Nem ismert[a]**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzés, influenza	pneumonia, bronchitis, légúti fertőzés, sinusitis, cystitis, fülfertőzés, tonsillitis, onychomycosis cellulitis, subcutan abscessus	szemfertőzés, acarodermatitis	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			csökkent fehétvérsejtszám, anaemia	neutropenia, thrombocytopenia, emelkedett eosinophilszám	agranulocytosis
Immunrendszeri betegségek és tünetek			túlérzékenység		anaphylaxiás reakció
Endokrin betegségek és tünetek		hyperprolac-tinaemia[b]		elégtelen antidiuretikus hormonkiválasztás, cukor jelenléte a vizeletben	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		hyperglycaemia, súlynövekedés, súlycsökkenés, étvágycsökkenés	diabates mellitus[d], hyperinsulinaemia, étvágynövekedés, anorexia, emelkedett plazma triglicerid-szint, emelkedett plazma koleszterinszint	diabeteses ketoacidosis, hypoglykaemia, polydipsia	vízmérgezés
Pszichiátriai kórképek	insomnia[e]	agitatio, depressio, szorongás	alvászavarok, mania, csökkent libido, idegesség, rémálom	catatonia, zavartság, somnambulismus, tompultság, anorgasmia	alvással összefüggő evési zavar

Idegrendszeri betegségek és tünetek		parkinsonismus[c], akathisia[c], szedáció/ somnolentia, dystonia[c], szédülés, dyskinesia[c], tremor, fejfájás	tardív dyskinesia, syncope, pszichomotoros hiperaktivitás, poszturális szédülés, figyelemzavar, dysarthria, dysgeusia, hypaesthesia, paraesthesia	neuroleptikus malignus szindróma, cerebralis ischaemia, nem reagál az ingerekre, eszméletvesztés, csökkent tudatszint, convulsio[e], egyensúlyzavar, koordinációs zavar, fej-ataxia	diabeteses coma
Szembetegségek és szemészeti tünetek			homályos látás, conjunctivitis, száraz szem	glaucoma, szemmozgási rendellenesség, szemgolyó-forgás, photophobia, fokozott könnyezés, kötőhártya hyperaemia	floppy iris szindróma (intraoperativ)
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			vertigo, tinnitus, fülfájdalom		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		tachycardia	atrioventricularis blokk, vezetési zavar, QT-szakasz-megnyúlással járó EKG, poszturalis orthostaticus tachycardia szindróma, bradycardia, rendellenes EKG, palpitatio	pitvarfibrilláció, sinus arrhytmia	
Érbetegségek és tünetek		hypertensio	hypotensio, ortosztatikus hypotensio	tüdőembólia, vénás thrombosis, kipirulás	ischaemia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		köhögés, orrdugulás	dyspnoe, pharyngolaryngealis fájdalom, epistaxis	alvási apnoe szindróma, pulmonalis pangás, légúti pangás, szörtyzörejek, sípoló légzés	hyperventilatio, aspiratiós pneumonia, dysphonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		hasi fájdalom, hányás, hányinger, constipatio, diarrhoea, dyspepsia, fogfájás	hasi diszkomfort, gastroenteritis, dysphagia, szájszárazság, flatulencia	pancreatitis, vékonybél-elzáródás, nyelvduzzanat, széklet inkontinencia, faecaloma, cheilitis	ileus
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		emelkedett transzamináz-szint	emelkedett gamma-glutamiltranszferáz-szint, emelkedett májenzimértékek		icterus
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			urticaria, pruritus, bőrkiütés, alopecia, ekcéma, száraz bőr, erythema, acne	gyógyszer okozta bőrkiütés, hyperkeratosis, seborrhoeás dermatitis, korpásodás	Stevens–Johnson-szindróma/toxic us epidermalis necrolysis, angiooedema, bőrelszíneződés

A csont-és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		csont- és izomrendszeri fájdalom, hátfájdalom, arthralgia	emelkedett plazma kreatin-foszfokinázszint, izomgörcsök, ízületi merevség, izomgyengeség	rhabdomyolysis, ízületi duzzanat	rendellenes testtartás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			vizelet-inkontinencia, pollakisuria, dysuria	vizeletretenció	
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek					újszülöttkori gyógyszerelvonási tünetegyüttes (lásd 4.6 pont)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		amenorrhoea	erectilis dysfunctio, ejakuláció zavara, menstruáció zavara[e], gynaecomastia, galactorrhoea, szexuális dysfunctio, emlőfájdalom	priapismus, emlő-diszkomfort, emlők vérbősége, emlő megnagyobbodása, hüvelyváladékozás	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		pyrexia, asthenia, fáradtság, reakció az injekció beadási helyén	arcödéma, oedema[e], emelkedett testhőmérséklet, rendellenes járás, mellkasi fájdalom, mellkasi diszkomfort, rossz közérzet, induratio	hypothermia, hidegrázás, szomjúság, gyógyszermegvonási szindróma, tályog az injekció beadási helyén, cellulitis az injekció beadási helyén, cysta az injekció beadási helyén, haematoma az injekció beadási helyén	csökkent testhőmérséklet, nekrózis az injekció beadási helyén, fekély az injekció beadási helyén
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			elesés		

[a] A mellékhatásoknak a gyakorisága „nem ismert” minősítésű, mert nem a paliperidon-palmitáttal végzett klinikai vizsgálatokban kerültek megfigyelésre. Vagy a forgalombahozatalt követően szerzett spontán jelentésekből származnak és a gyakoriság nem állapítható meg, vagy a riszperidon (bármelyik formája) illetve az oralis paliperidon klinikai vizsgálati adataiból és/vagy a forgalombahozatalt követő jelentésekből származnak.

[b] Lásd alább: „hyperprolactinaemia”.

[c] Lásd alább: „extrapiramidális tünetek”.

[d] Placebokontrollos vizsgálatokban a Xeplion-nal kezelt betegek 0,32%-ánál számoltak be diabetes mellitusról szemben a placebocsoport 0,39%-os arányával. Az összes klinikai vizsgálatból származó össz-incidencia 0,65% volt az összes Xeplion-nal kezelt betegnél.

[e] **Az álmatlanság** tartalmazza: elalvási és átalvási probléma; A **convulsio tartalmazza:** grand mal convulsio; **az oedema tartalmazza:** generalizált oedema, perifériás oedema, ujjbenyomatot megtartó oedema. **A menstruáció zavara** tartalmazza: menstruáció késése, rendszertelen menstruáció, oligomenorrhoea.

A riszperidon-gyógyszerformákkal megfigyelt nemkívánatos hatások

A paliperidon a riszperidon aktiv metabolitja, ezért ezeknek a hatóanyagoknak (beleértve az oralis és az injekciós formát) mellékhatás profilja vonatkozik egymásra.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Anaphylaxiás reakció
Forgalombahozatalt követő tapasztalatok alapján ritkán anaphylaxiás reakciót jelentettek a Xeplion injekció beadását követően olyan betegeknél, akik korábban jól tolerálták a szájon át szedett riszperidont vagy szájon át szedett paliperidont (lásd 4.4 pont).

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók
A jelentések szerint a fájdalom volt a leggyakoribb, az injekció beadási helyén fellépő mellékhatás. A jelentések szerint ezen reakciók többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt. A vizsgálati alanyok vizuális analóg skála alapján történő értékelései szerint az injekció beadási helyén fellépő fájdalom gyakorisága és intenzitása a Xeplion-nal végzett II. fázisú és III. fázisú vizsgálatok során időben csökkenő tendenciát mutatott. A betegek a deltoid izomba alkalmazott injekciókat némileg fájdalmasabbnak ítélték, mint a megfelelő gluteális izomba alkalmazott injekciókat. Az egyéb, az injekció beadási helyén fellépő reakciók, beleértve az indurációt (gyakori), a pruritust (nem gyakori) és a csomókat (ritka), többnyire enyhébb intenzitásúnak bizonyultak.

Extrapiramidális tünetek (EPS)
EPS a következő meghatározások összesített elemzését foglalja magában: parkinsonismus (tartalmazza: fokozott nyálelválasztás, musculoskeletalis merevség, parkinsonismus, nyáladzás, fogaskerék tünet, bradykinesia, hypokinesia, lárvaarc, izomfeszülés, akinesia, tarkókötöttség, izommerevség, parkinsonos járás, kóros glabella-reflex, parkinsonos nyugalmi remegés), akathisia (tartalmazza: akathisia, nyugtalanság, hyperkinesia és nyugtalan láb szindróma), dyskinesia (dsykinesia, izomrángás, choreoathetosis, athetosis és myoclonus), dystonia (tartalmazza: dystonia, fokozott izomtónus, torticollis, akaratlan izomösszehúzódások, izom kontraktúra, blepharospasmus, oculogyria, a nyelv paralízise, az arc görcse, laryngospasmus, myotonia, opisthotonus, oropharyngealis spasmus, pleurothotonus, nyelvgörcs és szájzár) és tremor. Megjegyzendő, hogy a tünetek szélesebb skálája került felsorolásra, amelyek nem feltétlenül extrapiramidális eredetűek.

Súlygyarapodás
A 13 hetes, 150 mg kezdő dózisú vizsgálat során szokatlan súlynövekedést elért betegek aránya ≥7% volt, ami dózisfüggő tendenciára utal, a placebocsoportnál 5%-os előfordulási aránnyal, míg a Xeplion-kezelés során a 25 mg-os, 100 mg-os és 150 mg-os dózisoknál sorrendben 6%, 8% és 13% volt ez az arány.

A hosszú távú, recurrencia prevenciós vizsgálat 33 hetes nyílt átmeneti/fenntartó szakaszban a Xeplion-nal kezelt betegek 12%-a felelt meg ezen kritériumnak (7%-os ≥ súlygyarapodás a kettős vak fázistól a végpontig); az átlagos (SD) súlyváltozás a nyílt szakasz kiindulási szintjéhez képest +0,7 (4,79) kg volt.

Hyperprolactinaemia
Klinikai vizsgálatokban a Xeplion-nal kezelt mindkét nem alanyainál a szérum prolaktin-szint mediánértékének emelkedését figyelték meg. Prolaktinszint-növekedést jelző mellékhatásokat (pl. amenorrhoea, galactorrhoea, menstruáció zavarai és gynaecomastia) az alanyok összesen <1%-ánál jelentettek.

A gyógyszer osztályára jellemző hatások

QT-szakasz-megnyúlás, kamrai arrhythmiák (kamrafibrilláció, ventricularis tachycardia), hirtelen bekövetkező, megmagyarázhatatlan halál, szívmegállás és torsade de pointes előfordulhatnak az antipszichotikumok alkalmazásakor.

Vénás thromboembóliát, köztük tüdőembóliát és mélyvénás trombózist is, jelentettek az antipszichotikumok alkalmazásakor (gyakorisága ismeretlen).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

A várható jelek és tünetek, mint pl. álmosság és szedáció, tachycardia és hypotensio, QT-szakasz-megnyúlás és extrapiramidális tünetek általában a paliperidon ismert farmakológiai hatásainak fokozódásából származnak. Oralis paliperidonnal túladagolt betegeknél torsade de pointes és ventricularis fibrilláció fellépéséről számoltak be. Akut túladagolás esetén többszörös gyógyszer bevétel(é)re is gondolni kell.

Kezelés

A túladagolás kezelésének megtervezésekor és a gyógyulás során figyelembe kell venni a gyógyszer nyújtott felszabadulású karakterisztikáját és a paliperidon hosszú eliminációs felezési idejét. A paliperidonnak nincs specifikus antidotuma. Általános szupportív kezelést kell alkalmazni. A légutak átjárhatóságát biztosítani kell, és azt fenn kell tartani megfelelő oxigénellátás és lélegeztetés mellett.

Az esetlegesen előforduló arrhythmiák miatt azonnal el kell kezdeni a cardiovascularis monitorozást, beleértve a folyamatos EKG-monitorozást is. A hypotensiót és a keringés összeomlását megfelelő beavatkozásokkal, például intravénás folyadékpótlással és/vagy szimpatomimetikumok adásával kell kezelni. Súlyos extrapiramidális tünetek esetén antikolinerg szereket kell adni. A beteget felépüléséig szoros megfigyelés és monitorozás alatt kell tartani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Psycholepticumok, egyéb antipsychoticumok, ATC-kód: N05AX13

A Xeplion a (+)- és a (–)-paliperidon racém keverékét tartalmazza.

Hatásmechanizmus

A paliperidon a monoamin hatások szelektív gátlószere, amelynek farmakológiai tulajdonságai különböznek a klasszikus neuroleptikumokétól. A paliperidon erősen kötődik a szerotoninerg $5HT_2$- és a dopaminerg D_2-receptorokhoz. A paliperidon blokkolja az alfa-1 adrenerg receptorokat is, és kisebb mértékben a H1-hisztaminerg és alfa-2 adrenerg receptorokat. A (+)- és a (–)-paliperidon enantiomerek farmakológiai aktivitása minőségileg és mennyiségileg hasonló.

A paliperidon nem kötődik kolinerg receptorokhoz. Ugyan a paliperidon erős D_2-antagonista, amelyről feltételezik, hogy megszünteti a szkizofrénia pozitív tüneteit, kisebb mértékben okoz catalepsiát, és kevésbé csökkenti a motoros funkciót, mint a hagyományos neuroleptikumok. A domináns központi szerotonin antagonista hatás csökkentheti annak esélyét, hogy a paliperidon extrapiramidális mellékhatásokat okoz.

Klinikai hatásosság

A szkizofrénia akut kezelése
A Xeplion hatásosságát a szkizofrénia akut kezelésében négy rövid ideig tartó (egy 9 hetes és három 13 hetes) kettős vak, randomizált, placebokontrollos, fix dózisú vizsgálattal igazolták, amelyeket olyan, akutan visszaeső felnőtt, fekvőbeteg intézetekben kezelteken végeztek el, akik megfeleltek a szkizofrénia DSM-IV kritériumainak. A fix dózisú Xeplion-t a 9 hetes vizsgálat során az 1., 8. és 36. napon, ezen felül a 13 hetes vizsgálatban a 64. napon alkalmazták. A szkizofrénia Xeplion-nal végzett akut kezelése során nem volt szükség további, oralis antipszichotikum pótlásra. Az elsődleges hatásossági végpont a Pozitív és Negatív Szindróma Skála (PANSS) teljes pontszámának csökkenése volt, amint az alábbi táblázat mutatja. A PANSS egy validált, sok adatot tartalmazó „felmérés", amely öt faktort alkalmaz a pozitív és negatív tünetek, a dezorientált gondolatok, a kontrollálatlan ellenséges érzelem/izgalmi állapot és a szorongás/depresszió értékelésére. A funkciók értékelése a Személyes és Szociális Funkcionális Skála (Personal and Social Performance, PSP) segítségével történt. A PSP egy validált, klinikai orvosok által értékelt skála, amely személyes és szociális funkciókat mér négy területen: társadalmilag hasznos tevékenységek (munka és tanulás), személyes és szociális kapcsolatok, önellátás, illetve zavaró és agresszív viselkedésformák.

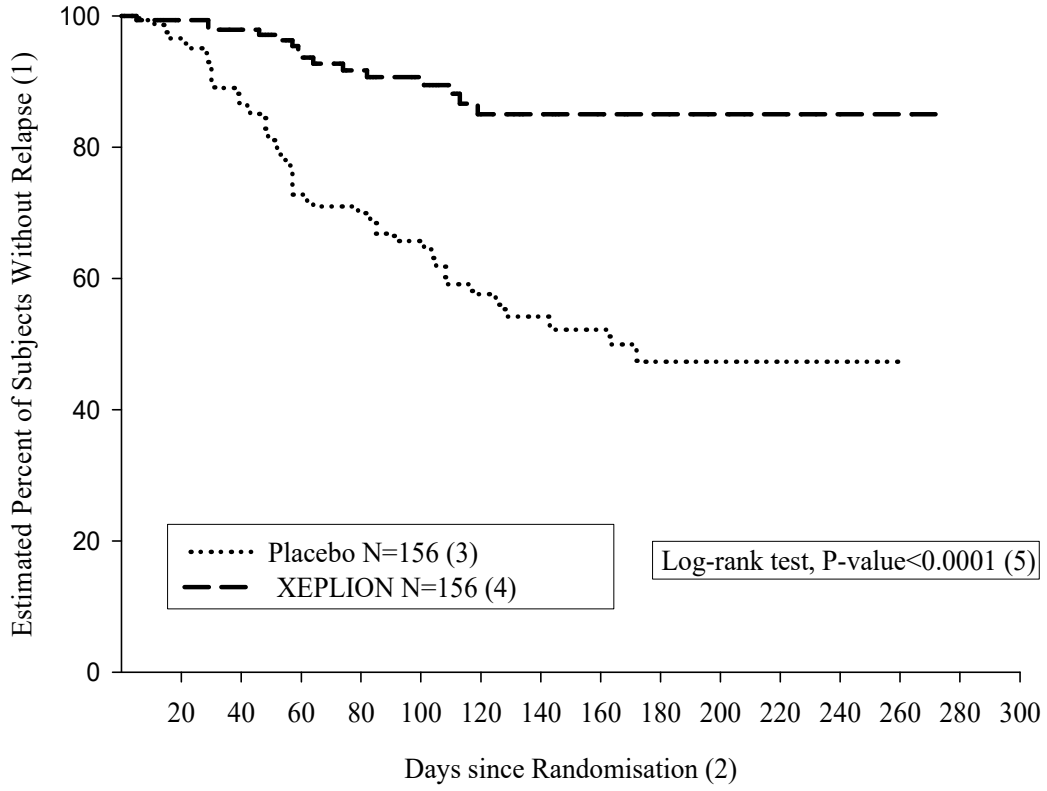
Egy 13-hetes vizsgálat során (n=636) a Xeplion három fix dózisát (ahol a 150 mg-os kezdő dózisú, deltoid izomba alkalmazott injekciót három, 25 mg/4 hét, vagy 100 mg/4 hét vagy 150 mg/4 hét dózisú gluteális vagy deltoid izomba alkalmazott injekció követett) hasonlították össze placebóval, mindhárom vizsgálatban a Xeplion jobb volt a placebónál a PANSS-összpontszám emelkedését tekintve. Ebben a vizsgálatban a 100 mg/4 hét és a 150 mg/4 hét dózissal kezelt csoportok (kivéve a 25 mg/4 hét dózissal kezeltek) a PSP-pontszám tekintetében statisztikailag jobbnak bizonyultak a placebónál. Ezek az eredmények alátámasztják a hatásosságot, valamint a PANSS javulását a kezelés teljes időtartama alatt, valamint a placebóhoz képest szignifikáns különbséget figyeltek meg már a 4. napon a 25 mg-os, valamint a 8. napon a 150 mg-os Xeplion csoportoknál.

Más vizsgálatok eredményei statisztikailag szignifikáns, a Xeplion-nak kedvező eredményeket szolgáltattak, kivéve egy vizsgálatban, az 50 mg-os dózis esetében (lásd alábbi táblázat).

Szkizofrénia Pozitív és Negatív Szindróma Skála (PANSS) összpontszám – Változások a kiindulás és a végpont között – LOCF (az utolsó megfigyelési adat továbbvitelével) az R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 és R092670-PSY-3007 vizsgálatokban: Elsődleges hatásossági analízis					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Kiindulási átlagérték (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Átlagos változás (SD)	–2,9 (19,26)	–8,0 (19,90)	--	–11,6 (17,63)	–13,2 (18,48)
p-érték (vs. placebo)	--	0,034		<0,001	<0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Kiindulási átlagérték (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Átlagos változás (SD)	–4,1 (21,01)	--	–7,9 (18,71)	–11,0 (19,06)	–5,5 (19,78)
p-érték (vs. placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Kiindulási átlagérték (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Átlagos változás (SD)	–7,0 (20,07)	–13,6 (21,45)	–13,2 (20,14)	–16,1 (20,36)	--
p-érték (vs. placebo)	--	0,015	0,017	<0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Kiindulási átlagérték (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Átlagos változás (SD)	6,2 (18,25)	--	–5,2 (21,52)	–7,8 (19,40)	--
p-érték (vs. placebo)	--		0,001	<0,0001	

* A R092670-PSY-3007 vizsgálatban az első napon a Xeplion-kezelés minden résztvevője 150 mg kezdő dózist kapott, majd ezt követően a megjelölt dózist.
Megjegyzés: A pontszámok negatív változása javulásra utal.

A tünetkontroll fenntartása és a szkizofréniarelapszus késleltetése
A Xeplion hatásosságát szkizofréniában a tünetkontroll fenntartására és a relapszus késleltetésére egy hosszan tartó, kettős vak, placebokontrollos, flexibilis dózisú vizsgálatban állapították meg, amelyben 849, nem időskorú, a szkizofrénia DSM-IV kritériumainak megfelelő felnőtt vett részt. Ez a vizsgálat egy 33 hetes nyílt, akut kezelést és stabilizációs fázist, egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, a relapszus megfigyelésére szolgáló fázist és egy 52 hetes, nyílt, kiterjesztett időszakot foglalt magába. Ebben a vizsgálatban a Xeplion havonta alkalmazott dózisai 25, 50, 75 és 100 mg voltak, a 75 mg-os dózist csak az 52-hetes nyílt kiterjesztett időszak során engedélyezték. A betegek a 9-hetes átmeneti időszak során kezdetben változó Xeplion-dózisokat (25–100 mg) kaptak, ezt követte egy 24 hetes fenntartó időszak, amikor a betegeknek ≤75 PANSS- értéket kellett elérniük. Dózisváltoztatást csak a fenntartó időszak első 12 hetében engedélyezték. A 410 stabilizált beteget randomizálták vagy Xeplion-ra (átlagos időtartam 171 nap [1–407 napos tartomány]) vagy placebóra (átlagos időtartam 105 nap [8–441 napos tartomány]), amíg a változtatható hosszúságú kettős vak fázisban a szkizofréniás tünetek hanyatlását nem tapasztalták. A vizsgálatot hatásossági okokból korán megszakították, mivel a Xeplion-nal kezelt betegeknél jelentősen hosszabb volt a relapszus eléréséhez szükséges idő (p <0,0001, 1. ábra), mint a placebóval kezelteknél (kockázati arány=4,32; 95%-os CI: 2,4–7,7).



1. ábra: A relapszus eléréséig eltelt idő Kaplan–Meier-görbéje – időközi analízis (Intent-to-Treat átmeneti analízis elrendezés)
(1) A relapszust nem mutató alanyok becsült százaléka
(2) A randomizáció óta eltelt napok száma
(3) Placebo N = 156
(4) Xeplion N = 156
(5) Log-rang próba, p-érték < 0,0001

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Xeplion vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás

A paliperidon-palmitát a paliperidon palmitát-észter prodrugja. A paliperidon-palmitát rendkívül gyenge vízoldékonysága miatt az intramuscularis injekció beadását követően csak lassan oldódik fel, mielőtt paliperidonná hidrolizálna és felszívódna a szisztémás keringésbe. Egyszeri intramuscularis dózis beadását követően, a paliperidon plazmakoncentrációja fokozatosan emelkedik, majd 13 napos T_{max} medián értéknél éri el a maximális plazmakoncentrációt. A hatóanyag felszabadulása már az 1. napon megkezdődik, és legalább 4 hónapig tart.

A deltoid izomba beadott injekció egyetlen dózisát (25–150 mg) követően átlagosan 28%-kal magasabb C_{max}értéket figyeltek meg a gluteális izomba beadott injekcióhoz képest. Az első napon beadott kezdeti 150 mg dózisú, valamint a 8. napon beadott 100 mg dózisú intramuscularis injekciók segítségével a terápiás koncentráció gyorsan elérhető. A Xeplion felszabadulási profilja és adagolási sémája hosszantartó terápiás koncentrációkat eredményez. A Xeplion adagolását követően a teljes paliperidon-expozíció a 25–150 mg-os tartományban dózisfüggő volt, ám kevésbé, mint az 50 mg-ot meghaladó dózisok C_{max}-értékei esetén. A Xeplion 100 mg-os dózisa esetén az átlagos egyensúlyi állapot csúcs-minimális koncentráció aránya a gluteális adagolást követően 1,8, míg a deltoid izomba történő adagolás után 2,2 volt. A Xeplion 25–150 mg-os dózistartományt meghaladó alkalmazását követően a paliperidon látszólagos felezési idejének medián értéke a 25 és 49 nap közötti.

A Xeplion alkalmazását követően a paliperidon-palmitát abszolút biohasznosulása 100%.

A paliperidon-palmitát alkalmazását követően a (+)- és (–)-enantiomerek egymásba alakulnak át, megközelítőleg AUC(+):AUC(–)=1,6–1,8 arányt elérve.

A racém paliperidon plazmafehérje-kötődése 74%-os.

Biotranszformáció és elimináció

Egy héttel az azonnali hatóanyag-leadású oralis ^{14}C-paliperidon 1 mg-os dózisának alkalmazását követően, a dózis 59%-a változatlan formában választódott ki a vizeletbe, ami arra utal, hogy a paliperidon hepaticus metabolizmusának mértéke nem jelentős. A bevitt radioaktivitás megközelítőleg 80%-a volt kimutatható a vizeletben és 11%-a a székletben. Négy metabolikus utat azonosítottak *in vivo*, egyiken sem bomlik le a dózisnak több mint 6,5%-a: dealkilálás, hidroxilálás, dehidrogenálódás és benzizoxazol-hasadás. Habár az *in vitro* vizsgálatok alapján felmerült, hogy a CYP2D6 és CYP3A4 izoenzimeknek szerepe lehet a paliperidon lebontásában, *in vivo* vizsgálatok szerint nincs jelentős szerepük a paliperidon metabolizmusában. Populációs farmakokinetikai elemzések szerint az oralis paliperidon alkalmazása után nincs kimutatható különbség a paliperidon látszólagos clearance-ében az extenzív és a lassú CYP2D6 metabolizálók között. *Humán máj mikroszóma frakción végzett in vitro* vizsgálatok szerint a paliperidon érdemben nem gátolja a citokróm P450 izoenzimeken (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 és a CYP3A5) metabolizálódó gyógyszerek lebomlását.

In vitro vizsgálatok rámutattak, hogy a paliperidon a P-glikoprotein szubsztrátja és nagy koncentrációknál a P-glikoprotein gyenge inhibitora. *In vivo* adatok nem állnak rendelkezésre, és a klinikai jelentőség is ismeretlen.

A tartós hatású paliperidon-palmitát-injekció és az oralis retard paliperidon összehasonlítása

A Xeplion-nal havonta ciklikusan történik a paliperidon-adagolás, míg a oralis retard paliperidon naponta kerül alkalmazásra. A Xeplion kezdő adagolási sémája (150 mg/100 mg a deltoid izomba az 1./8. napon) az egyensúlyi állapotú paliperidon-koncentrációk gyors elérésére szolgál az oralis kiegészítés nélkül alkalmazott terápia megkezdésekor.

Általában a Xeplion alkalmazása utáni teljes kezdeti plazmaszintek a 6–12 mg dózisú nyújtott felszabadítású oralis paliperidon alkalmazása után megfigyelt expozíciós tartományon belül voltak. A Xeplion kezdeti adagolási sémája lehetővé tette, hogy a betegek a 6–12 mg dózisú oralis retard paliperidon expozíciós ablakában maradjanak még a következő dózis alkalmazását megelőző napokon is (8. és 36. nap). A két gyógyszer átlagos farmakokinetikai profiljában mutatkozó különbség miatt farmakokinetikai tulajdonságaik összehasonlításánál óvatosan kell eljárni.

Májkárosodás

A paliperidon nem metabolizálódik jelentősen a májban. Habár a Xeplion-t nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeken, enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás esetén dózismódosítás nem indokolt. Közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh B stádium) szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban a szabad paliperidon plazmakoncentrációk hasonlóak voltak az egészséges személyekéhez. A paliperidont súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Vesekárosodás

Az egyszeri oralis dózisú paliperidon 3 mg-os retard tablettájának kinetikáját különböző vesefunkcióval rendelkező betegeken vizsgálták. A paliperidon eliminációja csökken a becsült kreatinin-clearance csökkenésével. A paliperidon teljes clearence-e átlagosan 32%-kal csökkent az enyhe (kreatinin-clearance= 50–<80 ml/perc), 64%-kal a közepesen súlyos (kreatinin-clearance= 30–<50 ml/perc), 71%-kal a súlyos (kreatinin-clearance = 10–<30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél, ez az egészséges vizsgálati alanyokkal összevetve 1,5, 2,6, illetve 4,8-szeres átlagos növekedésnek (AUC_{inf}) felel meg. A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegnél elvégzett korlátozott számú Xeplion vizsgálat és farmakokinetikai szimulációk alapján csökkentett dózis alkalmazása javasolt (lásd 4.2 pont).

Idősek

A populációs farmakokinetikai analízis nem bizonyított életkorrral összefüggő farmakokinetikai különbségeket.

Testtömeg-index (body mass index [BMI])/testtömeg

A paliperidon-palmitáttal végzett farmakokinetikai vizsgálatok a túlsúlyos vagy elhízott betegeknél valamivel kisebb (10–20%) plazmakoncentrációt mutattak, mint a normál testtömegű betegek esetén (lásd 4.2 pont).

Rassz

Az oralis paliperidonnal végzett populációs farmakokinetikai elemzés nem talált rasszfüggő különbségeket a Xeplion alkalmazását követően a paliperidon farmakokinetikájában.

Nem

Férfiak és nők között nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket.

Dohányzási szokások

Humán májenzimekkel végzett *in vitro* vizsgálatok alapján a paliperidon nem szubsztrátja a CYP1A2-nek, ezért a dohányzásnak várhatóan nincs hatása a paliperidon farmakokinetikájára. A Xeplion-nál nem vizsgálták a dohányzás hatását a paliperidon farmakokinetikájára. Egy oralis, retard paliperidon tablettával végzett populációs farmakokinetikai analízis során nyert adatok a dohányzóknál valamivel alacsonyabb paliperidon-expozíciót mutattak, mint a nem dohányzók esetében. Nem valószínű, hogy az eltérésnek klinikai jelentősége van.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Intramuscularisan bevitt paliperidon-palmitáttal (és oralis paliperidonnal patkányon és kutyán végzett, ismételt dózistoxicitási vizsgálatok főként farmakológiai hatásokat mutattak, mint pl. a szedáció és az emlőmirigyekben és a genitáliákban mutatkozó prolaktinfüggő hatások. A paliperidon-palmitáttal kezelt állatoknál az intramuscularis injekció beadási helyén gyulladásos reakciót figyeltek meg. Időnként tályogképződést tapasztaltak.

Oralis riszperidonnal – amely patkányban és emberben nagymértékben paliperidonná alakul – patkányon végzett reprodukciós vizsgálatok során az utódok születési súlyában és túlélésében nem kívánt hatásokat észleltek. Vemhes patkányokon a legmagasabb dózisban (160 mg/ttkg/nap) alkalmazott, intramuscularisan beadott paliperidon-palmität hatására sem figyeltek meg embriotoxicitást vagy malformációt, amely dózis az embernél maximálisan javasolt 150 mg-os dózis expozíciós szintje 4,1-szeresének felel meg. Más dopaminantagonisták, ha vemhes állatoknál alkalmazták, negatív hatással voltak az utódok tanulási képességére és motoros fejlődésére.

A paliperidon-palmität és a paliperidon nem voltak genotoxikusak. A riszperidon patkányokon és egereken végzett oralis karcinogenitási vizsgálatai során (egéren) a hipofízis adenoma, (patkányon) a pancreas szigetsejt adenoma és (mindkét fajnál) az emlőmirigy adenoma gyakoribbá válását figyelték meg. Az intramuscularisan beadott paliperidon-palmität karcinogén potenciálját patkányon állapították meg. Nőstény patkányokban statisztikailag szignifikáns módon gyakoribbá vált az emlőmirigy-adenoma tekintetében a 10, 30 és 60 mg/kg/hónap dózisok alkalmazásakor. Hím patkányoknál statisztikailag szignifikáns növekedést állapítottak meg az emlőmirigy-adenoma és -karcinóma tekintetében 30 és 60 mg/ttkg/hónap dózisok alkalmazásakor, amely értékek az embernél maximálisan javasolt 150 mg-os dózis expozíciós szint 1,2-, illetve 2,2-szeresének felelnek meg. Ezek a daganatok a tartós D2-receptor antagonizmussal és a hyperprolactinaemiával hozhatók összefüggésbe. A rágcsálók ezen daganatos elváltozásainak relevanciája az emberi kockázat szempontjából nem ismert.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Poliszorbát 20
Polietilén-glikol 4000
Citromsav-monohidrát
Dinátrium-hidrogén-foszfát (vízmentes)
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát
Nátrium-hidroxid (pH-beállításhoz)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer más gyógyszerekkel nem keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

<u>100 mg</u>

1 ml szuszpenzió előretöltött fecskendőben (ciklikus olefin-kopolimer) dugattyúval, ujjtámasszal és védőkupakkal (bromobutil-gumi), 22G×1 ½" (0,72 mm×38,1 mm) és 23G×1" (0,64 mm×25,4 mm) méretű injekciós tűvel.

150 mg
1,5 ml szuszpenzió előretöltött fecskendőben (ciklikus olefin-kopolimer) dugattyúval, ujjtámasszal és védőkupakkal (bromobutil-gumi), 22G×1 ½" (0,72 mm×38,1 mm) és 23G×1" (0,64 mm×25,4 mm) méretű injekciós tűvel.

Kiszerelések:
A csomagolás 1 előretöltött fecskendőt és 2 tűt tartalmaz.

A kezelés megkezdésére szolgáló kiszerelés tartalma:
Minden egyes kiszerelés tartalmaz 1 Xeplion 150 mg kiszerelést és 1 Xeplion 100 mg kiszerelést.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladék anyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Janssen–Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/672/006

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. március 4.
A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015.december 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

ÉÉÉÉ. hónap

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján http://www.ema.europa.eu található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xeplion 25 mg retard szuszpenziós injekció
Paliperidon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg paliperidonnal ekvivalens paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 20, polietilén-glikol 4000, citromsav-monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát (vízmentes), nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard szuszpenziós injekció.
1 db 0,25 ml-es előretöltött fecskendő
2 tű

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intramuscularis alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Janssen–Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/672/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xeplion 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Xeplion 25 mg injekció
Paliperidon
IM

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

25 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xeplion 50 mg retard szuszpenziós injekció
Paliperidon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg paliperidonnal ekvivalens paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 20, polietilén-glikol 4000, citromsav-monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát (vízmentes), nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard szuszpenziós injekció.
1 db 0,5 ml-es előretöltött fecskendő
2 tű

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intramuscularis alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Janssen–Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/672/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xeplion 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Xeplion 50 mg injekció
Paliperidon
IM

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

50 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xeplion 75 mg retard szuszpenziós injekció
Paliperidon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg paliperidonnal ekvivalens paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 20, polietilén-glikol 4000, citromsav-monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát (vízmentes), nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard szuszpenziós injekció.
1 db 0,75 ml-es előretöltött fecskendő
2 tű

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intramuscularis alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Janssen–Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/672/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xeplion 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Xeplion 75 mg injekció
Paliperidon
IM

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

75 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xeplion 100 mg retard szuszpenziós injekció
Paliperidon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg paliperidonnal ekvivalens paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 20, polietilén-glikol 4000, citromsav-monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát (vízmentes), nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard szuszpenziós injekció.
1 db 1 ml-es előretöltött fecskendő
2 tű

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intramuscularis alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Janssen–Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/672/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xeplion 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Xeplion 100 mg injekció
Paliperidon
IM

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xeplion 150 mg retard szuszpenziós injekció
Paliperidon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg paliperidonnal ekvivalens paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 20, polietilén-glikol 4000, citromsav-monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát (vízmentes), nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard szuszpenziós injekció.
1 db 1,5 ml-es előretöltött fecskendő
2 tű

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intramuscularis alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Janssen–Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/672/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xeplion 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Xeplion 150 mg injekció
Paliperidon
IM

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

150 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
KEZELÉS MEGKEZDÉSÉRE SZOLGÁLÓ KISZERELÉS
KÜLSŐ CÍMKE („BLUE BOX”-SZAL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xeplion 150 mg
Xeplion 100 mg
retard szuszpenziós injekció
Paliperidon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Xeplion 150 mg: 150 mg paliperidonnal ekvivalens paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.
Xeplion 100 mg: 100 mg paliperidonnal ekvivalens paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 20, polietilén-glikol 4000, citromsav-monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát (vízmentes), nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard szuszpenziós injekció.
Kezelés megkezdésére szolgáló kiszerelés
Minden egyes kiszerelés 2 előretöltött fecskendőt tartalmaz:
Egy 150 mg paliperidont 1,5 ml szuszpenzióban tartalmazó előretöltött fecskendő és 2 tű
Egy 100 mg paliperidont 1 ml szuszpenzióban tartalmazó előretöltött fecskendő és 2 tű

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intramuscularis alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Janssen–Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/672/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xeplion 150 mg
xeplion 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN

NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ (150 mg ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ, KEZELÉS MEGKEZDÉSÉRE SZOLGÁLÓ KISZERELÉS – „BLUE BOX" NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xeplion 150 mg retard szuszpenziós injekció
Paliperidon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg paliperidonnal ekvivalens paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 20, polietilén-glikol 4000, citromsav-monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát (vízmentes), nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard szuszpenziós injekció.
1. nap
1 db 1,5 ml-es előretöltött fecskendő
2 tű

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intramuscularis alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Janssen–Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/672/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xeplion 150 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ (100 mg ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ, KEZELÉS MEGKEZDÉSÉRE SZOLGÁLÓ KISZERELÉS – „BLUE BOX" NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xeplion 100 mg retard szuszpenziós injekció
Paliperidon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg paliperidonnal ekvivalens paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 20, polietilén-glikol 4000, citromsav-monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát (vízmentes), nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard szuszpenziós injekció
8. nap
1 db 1 ml-es előretöltött fecskendő
2 tű

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intramuscularis alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Janssen–Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/672/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xeplion 100 mg

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Xeplion 25 mg retard szuszpenziós injekció
Xeplion 50 mg retard szuszpenziós injekció
Xeplion 75 mg retard szuszpenziós injekció
Xeplion 100 mg retard szuszpenziós injekció
Xeplion 150 mg retard szuszpenziós injekció

paliperidon

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:
1. Milyen típusú gyógyszer a Xeplion, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xeplion alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Xeplion-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xeplion-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Xeplion, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Xeplion az antipszihotikus gyógyszerek csoportjába tartozó, paliperidonnak nevezett hatóanyagot tartalmaz, a szkizofrénia tüneteinek fenntartó kezelésére szolgál, paliperidonnal vagy riszperidonnal stabilizált felnőttek részére.

Ha Ön korábban paliperidon vagy riszperidon kezelésre reagált, és enyhe vagy közepesen súlyos tünetei vannak, kezelőorvosa Xeplion kezelést kezdhet megelőző paliperidonnal vagy riszperidonnal történő stabilizálás nélkül.

A szkizofrénia „pozitív" és „negatív" tünetekkel járó betegség. A „pozitív" normál esetben nem jelentkező tünetek sokaságát jelenti. Például a szkizofréniával élő személy nemlétező hangokat hallhat, és nemlétező dolgokat láthat (hallucinációk), valótlan dolgokban hihet (téveszmék), vagy indokolatlanul gyanakodhat másokra. A „negatív" a normál esetben jelentkező viselkedésformák vagy érzések hiányát jelenti. A szkizofréniával élő személy például visszahúzódóvá válhat, aki nem ad semmiféle érzelmi válaszreakciót, vagy nehézségei támadhatnak a tiszta és logikus beszédet illetően. Az ebben a kórban szenvedő emberek levertnek, nyugtalannak, bűnösnek vagy feszültnek is érezhetik magukat.

A Xeplion segíthet, hogy betegsége tünetei enyhüljenek illetve megállíthatja tünetei visszatérését.

2. Tudnivalók a Xeplion alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Xeplion-t
- ha allergiás a paliperidonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás más antipszichotikus gyógyszerre, beleértve a riszperidont.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Xeplion alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
Ezt a gyógyszert nem vizsgálták szellemileg leépült (demenciában) idős betegeken. Ugyanakkor, a szellemileg leépült, más hasonló típusú gyógyszerrel kezelt idős betegeknél fokozódhat a szélütés vagy az elhalálozás kockázata (lásd 4. pont, Lehetséges mellékhatások).

Minden gyógyszernek vannak mellékhatásai, és ennek a gyógyszernek bizonyos mellékhatásai súlyosbíthatják más egészségügyi állapotok tüneteit. Emiatt fontos, hogy megbeszélje kezelőorvosával a következő állapotokat, amelyek ezzel a gyógyszerrel történő kezelés során potenciálisan súlyosbodhatnak:

- ha Parkinson-kórban szenved,
- ha olyan állapottal diagnosztizálták, amelynek tünetei között magas láz és izommerevség szerepel (neuroleptikus malignus szindróma néven is ismert),
- ha kóros nyelv- vagy arcmozgást tapasztalt (tardív diszkinézia),
- ha tudja, hogy korábban a fehérvérsejtszáma alacsony volt (amit lehet, hogy más gyógyszerek okoztak, de az is lehet, hogy nem),
- ha cukorbeteg vagy cukorbetegségre hajlamos,
- ha mellrákja vagy agyalapi mirigy daganata volt,
- ha szívbeteg vagy olyan kezelés alatt áll, amely alacsony vérnyomásra hajlamosítja,
- ha alacsony a vérnyomása, amikor hirtelen feláll vagy felül,
- ha epilepsziás,
- ha vesebetegsége van,
- ha májbetegsége van,
- ha elhúzódó és/vagy fájdalmas erekciója van,
- ha a testhőmérséklet szabályozása vagy a túlhevülése elleni védekezése károsodott,
- ha a vérében kórosan magas a prolaktinszint vagy Önnek valószínűsíthetően prolaktin-függő daganata van,
- ha Önnek vagy bármely családtagjának a kórtörténetében véralvadási zavar fordult elő, mivel a vérrögök képződése kapcsolatban áll az antipszichotikumokkal.

Ha ezen állapotok közül Önnél bármelyik fennáll, kérjük, keresse fel kezelőorvosát, hogy dózisát módosítani tudja és Önt megfigyelés alatt tudja tartani.

Mivel ezt a gyógyszert szedő betegeknél nagyon ritkán megfigyelték a fertőzés elleni küzdelemhez szükséges fehérvérsejtek egy bizonyos típusának veszélyesen alacsony számát, kezelőorvosa ellenőrízheti az Ön fehérvérsejtszámát.

A Xeplion injekciók beadása után ritkán allergiás reakciók jelentkeznek, még akkor is, ha Ön korábban tolerálta a szájon át adott paliperidont vagy riszperidont. Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha bőrkiütést, a torok duzzanatát, viszketést vagy légzési nehézséget tapasztal, mert ezek súlyos allergiás reakció tünetei lehetnek.

Ez a gyógyszer súlynövekedést okozhat. A jelentős testtömegnövekedés hátrányosan befolyásolhatja egészségi állapotát. Kezelőorvosának rendszeresen mérnie kell az Ön testtömegét.

Az ezt a gyógyszert szedő betegeknél cukorbetegség kialakulását vagy a már fennálló cukorbetegség rosszabbodását figyelték meg, ezért kezelőorvosának ellenőriznie kell a magas vércukorszint jeleit. Cukorbetegségben szenvedő betegek vércukorszintjét rendszeresen ellenőrizni kell.

Mivel ez a gyógyszer csökkentheti hányingerét, ezért megnő az esélye annak, hogy elfedje a szervezet toxikus anyagokra vagy egyéb kórállapotokra adott normál válaszát.
Az elszürkült szemlencse (katarakta) műtéti eljárása alatt előfordulhat, hogy a pupilla (fekete kör a szeme közepén található) nem képes a megfelelő mértékben kitágulni. Továbbá az írisz (a szem színes része) petyhüdté válhat a műtét alatt, ami a szem károsodásához vezethet. Amennyiben szemészeti műtét előtt áll, mindenképpen tájékoztassa szemorvosát arról, hogy ezzel a gyógyszerrel kezelik.

Gyermekek és serdülők
Ez a gyógyszer nem való 18 évesnél fiatalabbak részére.

Egyéb gyógyszerek és a Xeplion
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

Ennek a gyógyszernek karbamazepinnel (epilepszia-ellenes és hangulat stabilizáló szer) való szedése szükségessé teheti az Ön gyógyszeradagjának megváltoztatását.

Mivel ez a gyógyszer elsődlegesen az agyban fejti ki hatását, kölcsönhatásban áll más gyógyszerekkel, amelyek szintén az agyban hatnak, és felerősödhetnek az olyan mellékhatások, mint pl. az álmosság vagy más agyi hatások, például más, pszichiátriai gyógyszerekkel, ópiátokkal, antihisztaminokkal és altatókkal.

Mivel ez a gyógyszer csökkentheti a vérnyomást, más vérnyomást csökkentő gyógyszerekkel együtt szedve óvatosság ajánlott.

Ez a gyógyszer csökkentheti a Parkinson-kór és a nyugtalan láb szindróma elleni gyógyszerek (pl. levodopa) hatását.

Ez a gyógyszer rendellenes EKG-t okozhat, amelynek során az elektromos impulzus terjedése a szív különböző részein hosszabb időt vesz igénybe (QT-szakasz-megnyúlás). További ilyen hatással rendelkező gyógyszerek pl. a szívritmus kezelésére szolgáló gyógyszerek, a fertőzés elleni gyógyszerek és más antipszichotikumok.

Ha rángógörcsök kialakulására hajlamos, ez a gyógyszer növelheti ennek esélyét. További ilyen hatással rendelkező gyógyszerek pl. a depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerek, fertőzés elleni gyógyszerek és más antipszichotikumok.

A Xeplion-t körültekintéssel kell alkalmazni olyan gyógyszerekkel együtt, amelyek fokozzák a központi idegrendszer aktivitását (pszichostimulánsok, mint például a metilfenidát).

Az alkohol hatása a Xeplion-ra
Az alkohol kerülendő.

Terhesség és szoptatás
Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Terhesség alatt ne alkalmazza ezt a gyógyszert, kivéve, ha ezt előzetesen megbeszélte kezelőorvosával. A következő tünetek jelentkezhetnek olyan újszülött csecsemőknél, akiknek édesanyja paliperidont szedett a harmadik trimeszterben (a terhesség utolsó három hónapjában): remegés, izommerevség és/vagy izomgyengeség, álmosság, izgatottság, légzési problémák és táplálási zavarok. Ha az Ön újszülött gyermekénél ezen tünetek bármelyike előfordul, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ez a gyógyszer az anyatejjel átjuthat a csecsemőbe, és így károsodhat a csecsemő egészsége. Ezért ennek a gyógyszernek az alkalmazása alatt nem szabad szoptatni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Az ezzel a gyógyszerrel történő kezelés során szédülés, kifejezett fáradtság és látási problémák jelentkezhetnek (lásd 4. pont, Lehetséges mellékhatások). Ezt figyelembe kell venni a teljes koncentrációt igénylő tevékenységeknél, pl. vezetésnél vagy a gépek kezelésénél.

A Xeplion nátriumot tartalmaz
A készítmény kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes".

3. Hogyan kell alkalmazni a Xeplion-t?

Ezt a gyógyszert orvos vagy más képzett egészségügyi szakember adhatja be. Kezelőorvosa közölni fogja Önnel, hogy mikor kell megjelennie a következő injekcióra. Fontos, hogy ne mulassza el a tervezett dózisát. Ha nem tud megjelenni kezelőorvosánál az egyeztetett időpontban, hívja fel azonnal, hogy mielőbb másik időpontot tudjon Önnek adni.

Ennek a gyógyszernek az első (150 mg) és a második (100 mg) injekcióját a felkar izmába fogja kapni, megközelítőleg egy hét különbséggel. Ezután havonta egyszer fog injekciót kapni (25 mg és 150 mg között) vagy a felkar izmába vagy a farizomba.

Ha kezelőorvosa riszperidon hosszú hatású injekcióról állítja át erre a gyógyszere, Ön ennek a gyógyszernek az első injekcióját (25 mg és 150 mg között) a felkar izmába vagy farizomba fogja kapni azon a napon, amelyre a következő injekció adását tervezték. Ezután havonta egyszer fog injekciót kapni (25 mg és 150 mg között) vagy a felkar izmába vagy a farizomba.

Tüneteitől függően kezelőorvosa egy szinttel növelheti vagy csökkentheti gyógyszeradagját a tervezett havi injekció időpontjában.

Vesebetegségben szenvedő betegek
Kezelőorvosa az Ön veseműködésének függvényében módosíthatja ennek a gyógyszernek az adagját. Ha enyhe vesebetegségben szenved, kezelőorvosa alacsonyabb dózist adhat. Ha közepes vagy súlyos fokú vesebetegségben szenved, ezt a gyógyszert nem kaphatja.

Idősek
Amennyiben az Ön veseműködése csökkent, kezelőorvosa csökkentheti ennek a gyógyszernek az adagját.

Ha több Xeplion-t kapott, mint amennyi szükséges
Ezt a gyógyszert orvosi felügyelet mellett kapja, ezért a túladagolás esélye nem valószínű.

Azok a betegek, akiknél paliperidon-túladagolás történt, a következő tüneteket tapasztalhatják: álmosság vagy szedáció, gyors pulzus, alacsony vérnyomás, rendellenes EKG (ez a szív működésének elektromos vizsgálata), lassú vagy abnormális arc-, test-, kar- vagy lábmozgás.

Ha abbahagyja a Xeplion alkalmazását
Ha abbahagyja az injekciós kezelést, megszűnik a gyógyszer hatása. Ne hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, kivéve, ha kezelőorvosa ezt tanácsolja, mert tünetei visszatérhetnek.
Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal forduljon orvoshoz, ha
- a vénákban, különösen a lábakban vérrögök kialakulására utaló tüneteket (ezek közé tartozik a láb duzzanata, fájdalma és vörössége) tapasztal. A vérrögök a véredényeken keresztül a tüdőbe juthatnak mellkasi fájdalmat és nehézlégzést okozva. Ha ezen tünetek közül bármelyiket észleli, azonnal kérjen orvosi segítséget.
- demenciában szenved és a szellemi állapot hirtelen változását vagy az arc, a karok és a lábak, főleg egyik oldali hirtelen gyengeségét vagy érzéketlenségét, vagy zavart beszéd jelentkezését észleli, még abban az esetben is, ha ez csak rövid ideig tart. Ezek a szélütés tünetei lehetnek.

- láz, izomfeszesség, verejtékezés vagy csökkent tudati szint jelentkezik (neuroleptikus malignus szindrómának nevezett betegség). Azonnali orvosi kezelésre lehet szükség.
- Ön férfi és elhúzódó vagy fájdalmas erekciót tapasztal. Ezt priapizmusnak nevezik. Azonnali orvosi kezelésre lehet szükség.
- a nyelv, a száj és az arc akaratlan, ritmikus mozgásait tapasztalja. Szükség lehet a paliperidon abbahagyására.
- súlyos allergiás reakciót tapasztal, melynek jellemzői a láz, a száj-, arc-, ajak vagy nyelvduzzanat, légszomj, viszketés, bőrkiütés és néha a vérnyomás esése (ez az „anafilaxiás reakció"). Ritkán allergiás reakció lép fel a paliperidon injekció alkalmazását követően, annak ellenére, hogy korábban jól tűrte a szájon át szedett riszperidont vagy szájon át szedett paliperidont.
- szemműtétet terveznek, feltétlenül mondja el szemész orvosának, hogy Ön ezt a gyógyszert kapja. Szürkehályog (katarakta) szemműtét során, a műtét alatt az írisz (a szem színes része) petyhüdtté válhat („floppy iris szindrómá"-nak nevezik), ami szemkárosodáshoz vezethet
- tudomása van arról, hogy az Ön vérében a fertőzés leküzdéséhez szükséges, bizonyos típusú fehérvérsejtek száma veszélyesen alacsony.

A következő mellékhatások fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori mellékhatás: 10-ből több mint 1 beteget érinthet
- elalvási és átalvási nehézség.

Gyakori mellékhatás: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet
- gyakori meghűléses tünetek, húgyúti fertőzés, influenza-szerű érzés;
- a Xeplion a prolaktinnak nevezett hormon szintjét emelheti (ami lehet, hogy tüneteket okoz, de lehet, hogy nem). Magas prolaktinszint előfordulásakor a tünetek a következők lehetnek: (férfiaknál) emlőduzzanat, a hímvessző merevedése elérésének vagy fenntartásának zavara, vagy egyéb szexuális zavarok, (nőknél) kellemetlen érzés az emlőben, tejszivárgás az emlőből, a menstruációs vérzés elmaradása vagy egyéb ciklusproblémák;
- magas vércukorszint, súlygyarapodás, súlycsökkenés, étvágycsökkenés;
- ingerlékenység, depresszió, szorongás;
- parkinsonizmus: ez az állapot magában foglalhatja a lassú mozgást vagy mozgászavart, az izmok merevségét vagy izomfeszülés érzését (mozgását szaggatottá teszi) és időnként úgy érezheti, hogy mozgása „lefagy" majd újraindul. A parkinsonizmus egyéb jelei még a lassú, csoszogó járás, nyugalmi állapotban jelentkező remegés, fokozott nyálelválasztás és/vagy nyáladzás, valamint kifejezés nélküli arc.
- nyugtalanság, álmosság vagy csökkent éberség érzése;
- disztónia: ez az állapot magában foglalja az izmok lassú vagy tartós akaratlan összehúzódását. Mivel ez a test bármely részét érintheti (és rendellenes testtartást eredményezhet), a disztónia gyakran érinti az arcizmokat, beleértve a szem, száj, nyelv vagy állkapocs kóros mozgásait.
- szédülés;
- diszkinézia: ez az állapot magában foglalja az akaratlan izommozgásokat, és magában foglalhat ismétlődő, görcsös vagy vonagló mozgásokat vagy rángatódzást;
- remegés (tremor);
- fejfájás;
- szapora szívverés;
- magas vérnyomás;
- köhögés, orrdugulás;
- hasi fájdalom, hányás, hányinger, székrekedés, hasmenés, emésztési zavar, fogfájás;
- emelkedett máj transzamináz értékek a vérben;
- csont- vagy izomfájdalom, hátfájdalom, ízületi fájdalom;
- a menstruációs ciklus megszűnése;
- láz, gyengeség, fáradtság;
- az injekció beadási helyén kialakuló reakció, beleértve a viszketést, fájdalmat vagy duzzanatot.

Nem gyakori mellékhatás: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- tüdőgyulladás, mellkasi fertőzés (hörghurut), légúti fertőzés, arcüreg fertőzés, húgyhólyagfertőzés, fülfertőzés, körömgombásodás, mandulagyulladás, bőrfertőzés;
- a csökkent fehérvérsejtszám a vérben, a fertőzés elleni védekezést segítő fehérvérsejtek számának csökkenése, anémia (vérszegénység);
- allergiás reakció;
- cukorbetegség kialakulása vagy cukorbetegség rosszabbodása, emelkedett inzulinszint a vérben (az inzulin egy hormon, mely a vércukorszintet szabályozza);
- étvágynövekedés;
- alultápláltságot és alacsony testtömeget okozó étvágytalanság;
- emelkedett trigliceridszint (egy vérzsír) a vérben, emelkedett koleszterinszint a vérben;
- alvászavar, emelkedett hangulat (mánia), csökkent szexuális érdeklődés, idegesség, rémálmok;
- tardív diszkinézia (az arcon, nyelven vagy a test egyéb részein jelentkező rángatódzó vagy görcsös mozgások, melyeket Ön nem tud befolyásolni). Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a nyelv, a száj és az arc akaratlan, ritmikus mozgásait tapasztalja. Szükség lehet ennek a gyógyszernek az abbahagyására.
- ájulás, nyugtalan belső kényszer a test egyes részeinek megmozdítására, felálláskor jelentkező szédülés, figyelemzavar, beszédproblémák, ízérzés elvesztése vagy megváltozása, a bőr csökkent fájdalom- és tapintásérzése, a bőr bizsergő, szúró vagy zsibbadó érzése;
- homályos látás, szemfertőzés vagy „piros szem”, száraz szem;
- forgó jellegű szédülés (vertigo), fülcsengés, fülfájdalom;
- megszakadt ingerületvezetés a szív felső és alsó részei között, a szív elektromos ingerületvezetési zavara, a szívére jellemző QT-távolság megnyúlása, felálláskor jelentkező szapora szívverés, lassú szívverés, eltérés a szívműködés elektromos vizsgálatakor (elektrokardiogram vagy EKG), lebegés- vagy kalapáló szívdobogásérzés a mellkasban (palpitáció);
- alacsony vérnyomás, felálláskor jelentkező alacsony vérnyomás (következésképpen néhány, ezt a gyógyszert kapó betegnek ájulás, szédülés érzete lehet, vagy hirtelen felálláskor vagy felüléskor elájulhat);
- légszomj, torokfájás, orrvérzés;
- kellemetlen érzés a hasban, gyomor- vagy bélfertőzés, nyelési nehézség, szájszárazság;
- túlzott bélgázképződés;
- emelkedett gamma-glutamiltranszferáznak (GGT) nevezett májenzimszint a vérben, emelkedett májenzimszintek a vérben;
- csalánkiütés, viszketés, bőrkiütés, hajhullás, ekcéma, száraz bőr, bőrvörösség, faggyúmirigy-gyulladás, tályog a bőr alatt;
- emelkedett kreatin-foszfokinázszint (CPK) a vérben, egy enzim, amely felszabadulhat izomsérülésnél;
- izomgörcsök, ízületi merevség, izomgyengeség;
- vizeletvisszatartási zavar (inkontinencia), gyakori vizeletürítés, fájdalom vizeletürítéskor;
- merevedési zavar, a magömlés zavara, a menstruációs ciklus elmaradása, vagy egyéb ciklusproblémák (nőknél), férfiaknál emlő kialakulás, szexuális zavar, emlőfájdalom, tejcsorgás az emlőkből;
- az arc, száj, szemek vagy ajkak duzzanata, a test, karok vagy lábak duzzanata;
- emelkedett testhőmérséklet;
- az Önre jellemző járás megváltozása;
- mellkasi fájdalom, kellemetlen érzés a mellkasban, rossz közérzet;
- bőrkeményedés;
- elesés.

Ritka mellékhatás: 1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- szemfertőzés;
- atkák által okozott bőrgyulladás, hámló, viszkető fejbőr vagy bőr;
- megnövekedett eozinofilszám (a fehérvérsejtek egy típusa) a vérben;
- csökkent vérlemezkeszám (a vérzés elállását segítő sejtek);

- a fej remegése;
- a vizelet mennyiségét szabályozó hormon nem megfelelő kiválasztása;
- cukor a vizeletben;
- nem beállított cukorbetegség életveszélyes szövődményei;
- alacsony vércukorszint;
- nagy mennyiségű vízivás;
- mozdulatlanság vagy a beszéd hiánya ébrenléti állapotban (katatónia);
- zavartság;
- alvajárás;
- érzelemhiány;
- képtelenség az orgazmus elérésére;
- neuroleptikus malignus szindróma (zavartság, a tudatszint csökkenése vagy tudatvesztés, magas láz és súlyos izommerevség), az agyi erek betegségei, beleértve az agy vérellátásának hirtelen megszűnését is (szélütés, azaz sztrók vagy „mini" sztrók), nem reagálás az ingerekre, tudatvesztés, alacsony tudatszint, görcsrohamok (konvulzió), egyensúlyzavar;
- koordinációs zavar;
- zöld hályog (glaukóma, a szem belső nyomásának megemelkedése);
- szemmozgási problémák, szemforgatás, a szem túlzott fényérzékenysége, fokozott könnyezés, szemvörösség;
- pitvarremegés (egy szívritmuszavar), szabálytalan szívverés;
- vérrögök a tüdőben, amelyek mellkasi fájdalmat és nehézlégzést okoznak. Ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli, azonnal kérjen orvosi segítséget.
- a vénákban, különösen a lábakban kialakuló vérrögök (a tünetek közé tartozik a láb duzzanata, fájdalma és vörössége). Ha ezen tünetek közül bármelyiket észleli, azonnal kérjen orvosi segítséget.
- kipirulás;
- alvás során jelentkező légzési probléma (alvási apnoe);
- pangás a tüdőkben, pangás a légutakban;
- szörtyzörejek, sípoló légzés;
- hasnyálmirigy-gyulladás, nyelvduzzanat, székletvisszatartási képtelenség, nagyon kemény széklet;
- bélelzáródás;
- repedezett ajkak;
- gyógyszer okozta bőrkiütés, bőrvastagodás, korpásodás;
- izomrostok szétesése és izomfájdalom (rabdomiolízis);
- ízületi duzzanat;
- vizeletürítési képtelenség;
- kellemetlen érzés az emlőben, emlőmirigyek megnagyobbodása, emlő megnagyobbodás;
- hüvelyváladékozás;
- priapizmus (a hímvessző elhúzódó, fájdalmas merevedése, ami sebészeti beavatkozást igényelhet);
- nagyon alacsony testhőmérséklet, hidegrázás, szomjúságérzet;
- gyógyszermegvonási tünetek;
- fertőzés miatti gennygyülem az injekció beadási helyén, mély bőrfertőzés, ciszta az injekció beadási helyén, véraláfutás az injekció beadási helyén.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- a fertőzés leküzdéséhez szükséges bizonyos típusú fehérvérsejtek veszélyesen alacsony száma a vérben;
- súlyos allergiás reakció, melyet láz, száj-, arc-, ajak- vagy nyelvduzzanat, légszomj, viszketés, bőrkiütés és néha vérnyomásesés jellemez;
- veszélyesen nagy mennyiségű víz fogyasztása;
- alvással összefüggő evési zavar;
- nem beállított cukorbetegség következtében fellépő kóma;

- csökkent oxigénszint a test különböző részein (a csökkent véráramlás miatt);
- gyors, felszínes légzés, a légutakba jutó táplálék okozta tüdőgyulladás, hangképzési zavar;
- bélfali izomzat mozgásának hiánya, ami bélelzáródást okoz;
- a bőr és a szemek sárgás elszíneződése (sárgaság);
- súlyos vagy életveszélyes bőrkiütés hólyagokkal és hámló bőrrel, mely kezdődhet a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek környékén és a test többi részére terjedhet (Stevens–Johnson-szindróma vagy toxikus epidermális nekrolízis).
- vizenyővel járó súlyos allergiás reakció, mely érintheti a torkot, és nehézlégzést okozhat;
- bőrelszíneződés;
- rendellenes testtartás;
- olyan újszülötteknél, akiknek az édesanyja Xeplion-t használt a terhesség alatt, gyógyszer mellékhatások és/vagy elvonási tünetek jelenhetnek meg, mint például ingerlékenység, lassú, vagy hosszantartó izomösszehúzódások, remegés, álmosság, légzési és táplálási problémák;
- a testhőmérséklet csökkenése;
- elhalt bőrsejtek (nekrózis) az injekció beadásának helyén és fekély az injekció beadásának helyén.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Xeplion-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Xeplion?
A készítmény hatóanyaga a paliperidon.

Minden egyes Xeplion 25 mg előretöltött fecskendő 39 mg paliperidon-palmitátot tartalmaz 0,25 ml szuszpenzióban.
Minden egyes Xeplion 50 mg előretöltött fecskendő 78 mg paliperidon-palmitátot tartalmaz 0,5 ml szuszpenzióban.
Minden egyes Xeplion 75 mg előretöltött fecskendő 117 mg paliperidon-palmitátot tartalmaz 0,75 ml szuszpenzióban.
Minden egyes Xeplion 100 mg előretöltött fecskendő 156 mg paliperidon-palmitátot tartalmaz 1 ml szuszpenzióban.
Minden egyes Xeplion 150 mg előretöltött fecskendő 234 mg paliperidon-palmitátot tartalmaz 1,5 ml szuszpenzióban.

Egyéb összetevők:
Poliszorbát 20
Polietilén-glikol 4000
Citromsav-monohidrát
Dinátrium-hidrogén-foszfát (vízmentes)
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát
Nátrium-hidroxid (pH-beállításhoz)
Injekcióhoz való víz

Milyen a Xeplion külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?
A Xeplion fehér vagy törtfehér, retard szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben.

Minden csomagolás 1 előretöltött fecskendőt és 2 tűt tartalmaz.

A kezelés megkezdésére szolgáló kiszerelés két kezdő dózist tartalmaz: az első csomag az első kezdő dózist, Xeplion 150 mg-ot, a második csomag a második kezdő dózist, Xeplion 100 mg-ot.

Nem minden kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja
Janssen–Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Gyártó
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez.

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

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

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

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
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

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

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

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

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

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

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

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

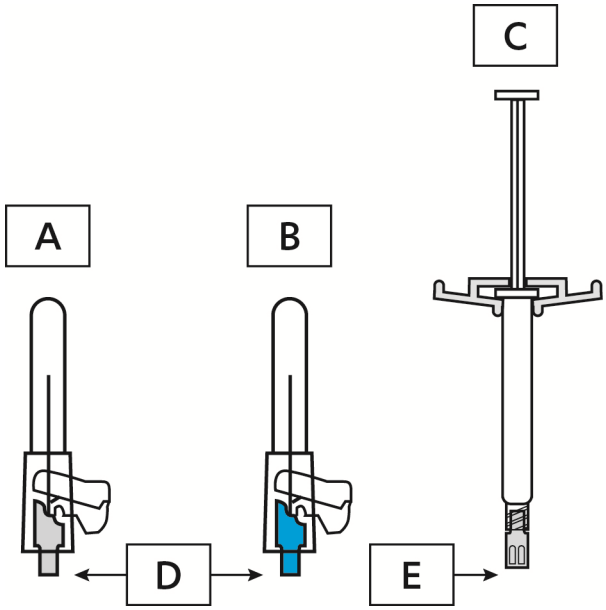
A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak, azokat az orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek el kell olvasniuk a teljes alkalmazási előírással együtt.

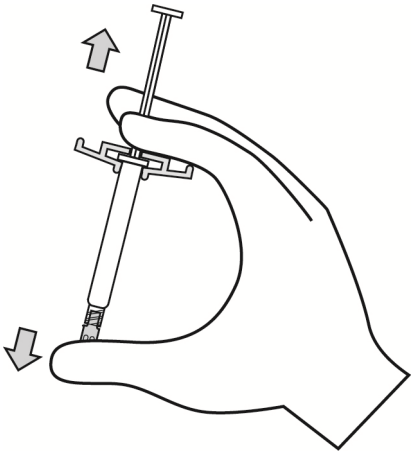
A retard szuszpenziós injekció csak egyszer alkalmazható. Alkalmazás előtt ellenőrizze, hogy tartalmaz-e idegen részecskéket. Ne használja, ha a fecskendő nem mentes az idegen részecskéktől.

A kiszerelés egy előretöltött fecskendőt és 2 intramuscularis injekció beadására szolgáló 22G×1 ½" (38,1 mm×0,72 mm) és 23G×1" (25,4 mm × 0,64 mm) méretű injekciós tűt tartalmaz. A Xeplion a kezelés megkezdésére szolgáló kiszerelésben is beszerezhető, amely két előretöltött fecskendőt (150 mg + 100 mg) és további 2 injekciós tűt tartalmaz.



(A) 22G×1 1/2” (Szürke csatlakozó)
(B) 23G×1” (Kék csatlakozó)
(C) Előretöltött fecskendő
(D) Csatlakozó
(E) Védőkupak

1. Rázza a fecskendőt erősen minimum 10 másodpercig, hogy homogén szuszpenzió alakuljon ki.



2. Válassza ki a megfelelő tűt.

   Az első kezdő Xeplion adagot (150 mg) az első napon (1. nap) a DELTOID izomba kell adni a DELTOID injekcióhoz való injekciós tű használatával. A második kezdő Xeplion adagot

(100 mg) egy héttel később (8. nap) szintén a DELTOID izomba kell adni a DELTOID injekcióhoz való injekciós tű használatával.

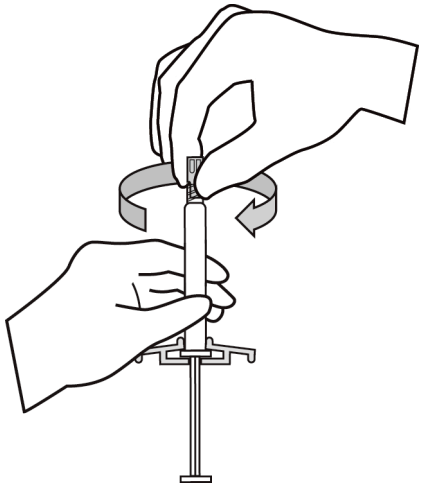
Ha a beteget riszperidon hosszú hatású injekcióról állítják át Xeplion-ra, akkor a következő injekció beadási idejekor az első Xeplion injekció (25 mg és 150 mg között) a DELTOID vagy a GLUTEÁLIS izomba adható, az injekció beadási helyének megfelelő injekciós tű használatával.

Ezután a havi fenntartó injekciókat a DELTOID vagy a GLUTEÁLIS izomba adhatják az injekció beadási helyének megfelelő injekciós tű használatával.

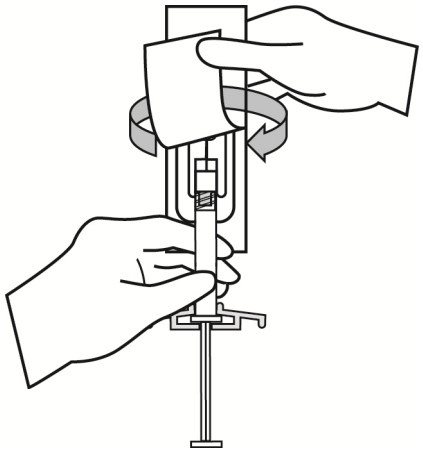
A deltoid izomba beadandó injekcióhoz, ha a beteg testtömege kisebb mint 90 kg, használja a **23**G×1" (25,4 mm×0,64 mm) méretű injekciós tűt (tű **kék** színű csatlakozóval); ha a beteg testtömege eléri a 90 kg-ot vagy annál nagyobb, használja a **22**G×1 ½" (38,1 mm×0,72 mm) méretű injekciós tűt (tű **szürke** színű csatlakozóval).

A gluteális izomba beadandó injekcióhoz, használja a **22**G×1 ½" (38,1 mm×0,72 mm) méretű injekciós tűt (tű **szürke** színű csatlakozóval).

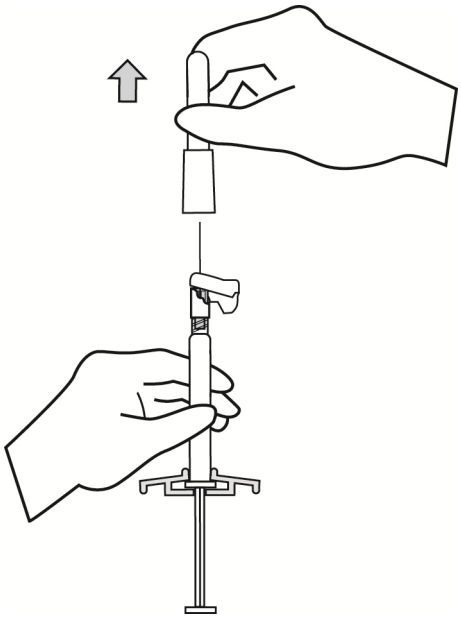
3. Tartsa a fecskendőt a hegyével felfelé, egy óvatos, csavaró mozdulattal távolítsa el a gumi védőkupakot.



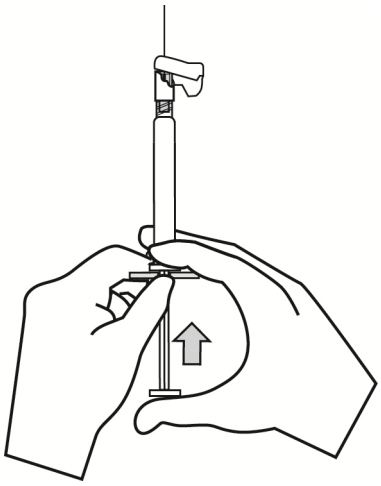
4. Húzza le félig az injekciós tűt védő fóliát. Fogja meg a tűvédő hüvelyt a védőfólián keresztül. Tartsa a fecskendőt felfelé. Csatlakoztassa a biztonsági tűt a fecskendőhöz óvatos, csavaró mozdulattal, hogy elkerülje a tűagy megrepedését vagy sérülését. Alkalmazás előtt mindig ellenőrizze a sérülés vagy a szivárgás jeleit.



5. Egy határozott mozdulattal húzza le a tűről a tűvédő hüvelyt. Ne forgassa a hüvelyt, nehogy a Luer-csatlakozás meglazuljon.



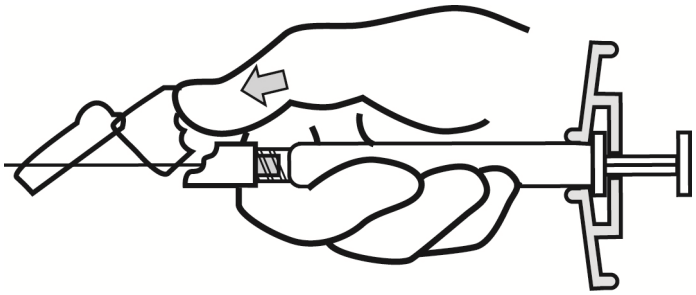
6. A légtelenítéshez tartsa a fecskendőt tűvel felfelé. A dugattyú óvatos benyomásával távolítsa el a levegőt a fecskendő belsejéből.



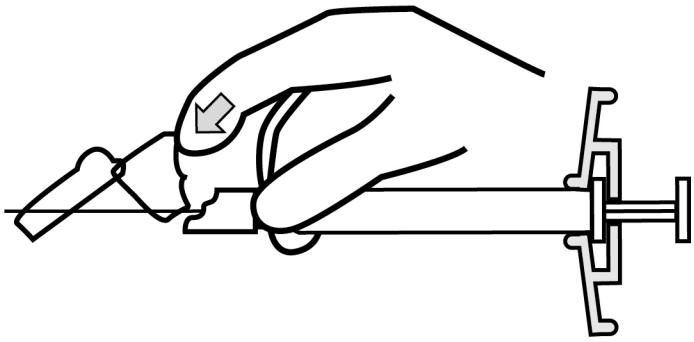
7. A fecskendő teljes tartalmát intramuscularisan adja be a betegnek a kiválasztott deltoid vagy gluteális izomba. **Tilos intravaszkulárisan vagy szubkután beadni!**

8. Az injekció beadását követően a tűvédő rendszer aktiválása céljából használja egyik kezének hüvelyk- vagy más ujját (8a, 8b) vagy egy lapos felületet (8c). A rendszer teljes aktiválódását kattanás jelzi. A fecskendőt és a tűt az előírások szerint semmisítse meg.

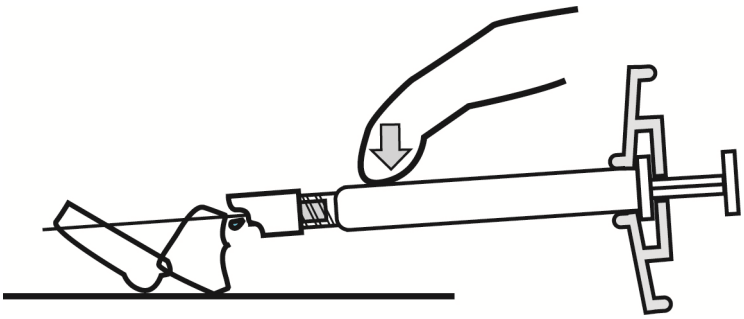
8a



8b



8c



Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.