

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Xeplion 25 mg stungulyf, forðadreifa.
Xeplion 50 mg stungulyf, forðadreifa.
Xeplion 75 mg stungulyf, forðadreifa.
Xeplion 100 mg stungulyf, forðadreifa.
Xeplion 150 mg stungulyf, forðadreifa.

2. INNIHALDSLÝSING

25 mg stungulyf, forðadreifa

Hver áfyllt sprauta inniheldur 39 mg af paliperidon palmitati í 0,25 ml sem jafngildir 25 mg af paliperidoni.

50 mg stungulyf, forðadreifa

Hver áfyllt sprauta inniheldur 78 mg af paliperidon palmitati í 0,5 ml sem jafngildir 50 mg af paliperidoni.

75 mg stungulyf, forðadreifa

Hver áfyllt sprauta inniheldur 117 mg af paliperidon palmitati í 0,75 ml sem jafngildir 75 mg af paliperidoni.

100 mg stungulyf, forðadreifa

Hver áfyllt sprauta inniheldur 156 mg af paliperidon palmitati í 1 ml sem jafngildir 100 mg af paliperidoni.

150 mg stungulyf, forðadreifa

Hver áfyllt sprauta inniheldur 234 mg af paliperidon palmitati í 1,5 ml sem jafngildir 150 mg af paliperidoni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, forðadreifa.
Dreifan er hvít til beinhvít. Sýrustig dreifunnar er hlutlaust (pH u.þ.b. 7,0).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Xeplion er ætlað sem viðhaldsmeðferð við geðklofa hjá fullorðnum sjúklingum sem náð hafa jafnvægi við meðferð með paliperidoni eða risperidoni.

Hjá ákveðnum fullorðnum sjúklingum með geðklofa, sem hafa áður svarað meðferð með paliperidoni til inntöku eða risperidoni, má nota Xeplion, þó svo að jafnvægi hafi ekki náðst áður með meðferð til inntöku, ef geðrofseinkenni eru væg til í meðallagi mikil og þörf er á meðferð með langverkandi stungulyfi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagt er að hefja meðferð með Xeplion með 150 mg skammti á 1. meðferðardegi og 100 mg viku síðar (á 8. degi), í bæði skiptin gefið í axlarvöðva til að ná fljótt meðferðarþéttni (sjá kafla 5.2). Þriðja skammt skal gefa einum mánuði eftir seinni upphafsskammt. Ráðlagður mánaðarlegur viðhaldsskammtur er 75 mg. Sumum sjúklingum gæti gagnast betur minni eða stærri skammtar á ráðlögðu skammtabili, sem er 25 til 150 mg, allt eftir þolanleika og/eða verkun hjá hverjum sjúklingi. Sjúklingar sem eru í yfirþyngd eða of feitir þurfa hugsanlega skammta í efri mörkunum (sjá kafla 5.2). Á eftir öðrum upphafsskammti er hægt að gefa mánaðarlega viðhaldsskammta í annaðhvort axlarvöðva eða þjövöðva.

Viðhaldsskammtinn má aðlagða mánaðarlega. Þegar slíkar skammtaaðlaganir eru gerðar, ætti að hafa í huga forðalyfseiginleika Xeplion (sjá kafla 5.2), því að full áhrif viðhaldsskammtanna verða hugsanlega ekki ljós fyrr en eftir nokkra mánuði.

Þegar skipt er frá paliperidon forðalyfi til inntöku eða risperidoni til inntöku í Xeplion

Meðferð með Xeplion á að hefja eins og lýst er í byrjun kafla 4.2 hér fyrir framan. Meðan á meðferð með mánaðarlegum viðhaldsskömmtum af Xeplion stendur geta sjúklingar sem áður hafa náð jafnvægi með mismunandi skömmtum af paliperidon forðatöflum náð svipaðri útsetningu fyrir paliperidoni við jafnvægi með stungulyfi. Viðhaldsskammtar af Xeplion sem þarf til að ná svipaðri útsetningu við jafnvægi eru eftirfarandi:

Skammtar af paliperidon forðatöflum og Xeplion sem þarf til að ná svipaðri útsetningu fyrir paliperidoni við jafnvægi í viðhaldsmeðferð	
Fyrri skammtur af paliperidon forðatöflum	Xeplion stungulyf
3 mg daglega	25-50 mg mánaðarlega
6 mg daglega	75 mg mánaðarlega
9 mg daglega	100 mg mánaðarlega
12 mg daglega	150 mg mánaðarlega

Hætta má meðferð með paliperidoni til inntöku eða risperidoni til inntöku, þegar meðferð með Xeplion hefst. Sumir sjúklingar gætu haft hag af því að hætta meðferðinni smám saman. Sumir sjúklingar sem skipta frá háum paliperidon skömmtum (t.d. 9-12 mg daglega) yfir í inndælingar með Xeplion í þjövöðva geta haft minni plasmaútsetningu fyrstu 6 mánuðina eftir að skipt er. Þess vegna væri annar möguleiki að íhuga að gefa inndælingar í axlarvöðva fyrstu 6 mánuðina.

Þegar skipt er frá langverkandi risperidon stungulyfi í Xeplion

Þegar skipt er frá langverkandi risperidon stungulyfi skal sjúklingur hefja meðferð með Xeplion í stað næstu áætluðu sprautu. Síðan ætti að halda áfram gjöf Xeplion með mánaðar millibili. Ekki er þörf á eins vikna upphafsskömmtunaráætluninni með inndælingar í vöðva (á 1. og 8. degi) eins og lýst er í kafla 4.2 hér fyrir framan. Hjá sjúklingum sem áður hafa náð jafnvægi með mismunandi skömmtum af langverkandi risperidon stungulyfi, er hægt að ná svipaðri útsetningu fyrir paliperidoni við jafnvægi með viðhaldsmeðferð með mánaðarlegum skammti af Xeplion samkvæmt eftirfarandi:

Skammtar af langverkandi risperidon stungulyfi og Xeplion sem þarf til að ná svipaðri útsetningu fyrir paliperidoni við jafnvægi	
Fyrri skammtur af langverkandi risperidon stungulyfi	Xeplion stungulyf
25 mg á tveggja vikna fresti	50 mg mánaðarlega
37,5 mg á tveggja vikna fresti	75 mg mánaðarlega
50 mg á tveggja vikna fresti	100 mg mánaðarlega

Ef meðferð með geðrofslyfjum er hætt, ætti að gera það í samræmi við viðeigandi upplýsingar um ávisun lyfsins. Ef lyfjagjöf með Xeplion er hætt, verður að taka tillit til forðaverkunar þess. Endurmeta skal reglulega þörf sjúklingsins fyrir að halda áfram á þeirri lyfjameðferð sem hann er á við utanstrýtueinkennum.

Ef skammti er sleppt

Komið í veg fyrir að skammti sé sleppt

Mælt er með, að annar byrjunarskammturinn af Xeplion sé gefinn viku eftir fyrsta skammtinn. Til að fyrirbyggja að skammti sé sleppt má gefa sjúklingi annan skammtinn 4 dögum fyrir eða eftir að ein vika er liðin (8. degi). Á sama hátt er mælt með að þriðja og allar sprautur þaðan í frá, eftir upphafsmeðferð, séu gefnar mánaðarlega. Til að fyrirbyggja að mánaðarlegum skammti sé sleppt, má gefa sjúklingum sprautu allt að 7 dögum áður eða eftir að mánuðurinn er liðinn.

Ef áætluð dagsetning fyrir aðra sprautu með Xeplion (8. dagur $\pm$ 4 dagar) gleymist, fer það eftir því hve langur tími hefur liðið frá fyrstu sprautu sjúklings, hvenær mælt er með að byrja meðferð aftur.

Öðrum byrjunarskammti sleppt (< 4 vikur frá fyrstu sprautu)

Ef minna en 4 vikur hafa liðið frá fyrstu sprautu, á að gefa sjúklingnum aðra 100 mg sprautu í axlarvöðva eins fljótt og auðið er. Þriðju Xeplion sprautuna með 75 mg ætti að gefa annaðhvort í axlar- eða þjónvöðva 5 vikum eftir fyrstu sprautu (óháð tímasetningu annarrar sprautunnar). Eftir það ætti að gefa sjúklingum lyfið með venjulegu mánaðar millibili í annaðhvort axlar- eða þjónvöðva, 25 mg til 150 mg eftir því hversu vel sjúklingurinn þolir lyfið og/eða hvernig verkunin er.

Öðrum byrjunarskammti sleppt (4-7 vikur frá fyrstu sprautu)

Ef liðið hafa 4 til 7 vikur frá fyrstu Xeplion sprautu, skal byrja aftur með tveimur 100 mg sprautum á eftirfarandi hátt:

1. gefa lyfið í axlarvöðva eins fljótt og auðið er
2. önnur lyfjagjöf í axlarvöðva viku síðar
3. halda síðan áfram lyfjagjöf með venjulegu mánaðar millibili, í annaðhvort axlar- eða þjónvöðva, 25 mg til 150 mg eftir því hversu vel sjúklingurinn þolir lyfið og/eða hvernig verkunin er.

Öðrum byrjunarskammti sleppt (> 7 vikur frá fyrstu sprautun)

Ef meira en 7 vikur hafa liðið frá fyrstu Xeplion sprautu, skal hefja lyfjagjöf á sama hátt og ráðlagt er við upphaf meðferðar með Xeplion hér að framan.

Mánaðarlegum viðhaldsskammti sleppt (1 mánuður til 6 vikur)

Eftir upphafsmeðferð er ráðlagt að gefa Xeplion mánaðarlega. Ef minna en 6 vikur hafa liðið frá síðustu sprautu, ætti að gefa áður ákvarðaðan skammt eins fljótt og unnt er og eftir það á mánaðar fresti.

Mánaðarlegum viðhaldsskammti sleppt (> 6 vikur til 6 mánuðir)

Ef lengri tími en 6 vikur hefur liðið frá síðustu Xeplion sprautu, er mælt með eftirfarandi:

Sjúklingar í jafnvægi á 25 til 100 mg skammti

1. gefa lyfið í axlarvöðva eins fljótt og unnt er í sama skammti og sjúklingurinn var í jafnvægi á áður
2. lyfið gefið í annað sinn í axlarvöðva (sami skammtur) viku síðar (8. degi)
3. halda síðan áfram lyfjagjöf með venjulegu mánaðar millibili í annaðhvort axlar- eða þjónvöðva, 25 mg til 150 mg eftir því hversu vel sjúklingurinn þolir lyfið og/eða eftir því hvernig verkunin er.

Sjúklingar við stöðugt ástand með 150 mg

1. 100 mg gefin í axlarvöðva eins fljótt og auðið er
2. annar 100 mg skammtur gefinn í axlarvöðva viku síðar (8. degi) með 100 mg skammti

3. halda síðan áfram lyfjagjöf með venjulegu mánaðar millibili, annaðhvort í axlar- eða þjónvöðva, 25 mg til 150 mg eftir því hversu vel sjúklingurinn þolir lyfið og/eða eftir því hvernig verkunin er.

Mánaðarlegum viðhaldsskammti sleppt (> 6 mánuðir)

Ef meira en 6 mánuðir eru liðnir frá síðustu Xeplion sprautu, skal hefja lyfjagjöf eins og ráðlagt er við upphaf meðferðar með Xeplion hér fyrir framan.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Verkun og öryggi hjá öldruðum > 65 ára hefur ekki verið staðfest.

Almennt er mælt með að Xeplion skammtar fyrir aldraða sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi séu þeir sömu og fyrir yngri fullorðna sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Þó gæti verið nauðsynlegt að aðlagða skammta hjá öldruðum sjúklingum vegna hugsanlegrar skertrar nýrnastarfsemi (sjá *Skert nýrnastarfsemi* hér fyrir neðan varðandi skammtaráðleggingar fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi).

Skert nýrnastarfsemi

Xeplion hefur ekki verið rannsakað kerfisbundið hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 50 til < 80 ml/mín.) er ráðlagt að byrja með 100 mg skammt af Xeplion á fyrsta meðferðardegi og 75 mg viku síðar, í bæði skiptin er lyfið gefið í axlarvöðva. Mælt er með 50 mg viðhaldsskammti mánaðarlega en skammtabilið er frá 25 til 100 mg eftir því hversu vel sjúklingurinn þolir lyfið og/eða eftir því hvernig verkunin er.

Ekki er mælt með Xeplion hjá sjúklingum með í meðallagi eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín) (sjá kafla 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Samkvæmt reynslu af paliperidoni til inntöku þarf enga skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrastarfsemi. Þar sem notkun paliperidons hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi hefur ekki verið rannsökuð er mælt með að gæta varúðar hjá þeim sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Xeplion hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Xeplion er eingöngu ætlað til notkunar í vöðva. Ekki má gefa það með öðrum leiðum. Lyfið á að gefa hægt með inndælingu djúpt í axlar- eða þjónvöðva. Heilbrigðisstarfsfólk skal ávallt gefa lyfið. Lyfið á að gefa í einni inndælingu. Ekki má skipta skammtinum niður í fleiri inndælingar.

Báða byrjunarskammtana, á 1. og 8. degi, verður að gefa í axlarvöðva til þess að ná meðferðarþéttni skjótt (sjá kafla 5.2). Eftir annan upphafsskammtinn má gefa mánaðarlega viðhaldsskammta í annaðhvort axlar- eða þjónvöðva. Íhuga ætti að skipta úr þjónvöðva í axlarvöðva (eða öfugt), verði vart sársauka á stungustaðnum og viðkomandi þolir óþægindin illa (sjá kafla 4.8). Einnig er mælt með að skipta á milli vinstri og hægri hliðar (sjá hér fyrir neðan).

Varðandi leiðbeiningar um notkun og meðferð Xeplion, sjá í fylgiseðlinum (upplýsingar ætlaðar læknum og heilbrigðisstarfsfólki).

Lyfjagjöf í axlarvöðva

Nálarstærð, sem mælt er með við gjöf byrjunar- og viðhaldsskammta af Xeplion, fer eftir þyngd sjúklings. Fyrir þá sem eru ≥ 90 kg er mælt með $1\frac{1}{2}$ tommu, 22 gauge nál (38,1 mm x 0,72 mm). Fyrir

þá sem eru < 90 kg er mælt með 1 tommu, 23 gauge nál (25,4 mm x 0,64 mm). Þegar lyfið er gefið í axlarvöðva á að gefa það til skiptis í vinstri og hægri axlarvöðva.

Lyfjagjöf í þjónvöðva

Fyrir gjöf Xeplion í þjónvöðva er mælt er með 1½ tommu, 22 gauge nál (38,1 mm x 0,72 mm). Lyfið á að gefa í efri-ytri fjórðung þjónvöðva (rasskinnar). Þegar lyfið er gefið í þjónvöðva á að gefa það til skiptis í hægri og vinstri þjónvöðva.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, risperidoni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Notkun hjá sjúklingum, sem eru í bráðu æsingarástandi eða í alvarlegu geðrofsástandi

Ekki á að nota Xeplion til meðhöndlunar við bráðum æsingi eða alvarlegu geðrofsástandi, þegar þörf er á að slá tafarlaust á einkenni.

QT-bil

Gæta ætti varúðar, þegar paliperidoni er ávísað á sjúklinga með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm eða fjölskyldusögu um QT-lengingu og ef lyfinu er ávísað til samhliða notkunar með öðrum lyfjum sem talið er að geti lengt QT-bilið.

Illkynja sefunarheilkenni

Illkynja sefunarheilkenni, sem einkennist af ofurhita, vöðvastirðleika, ójafnvægi í ósjálfráða taugakerfinu, breytingu á meðvitund og hækkaðri sermispéttni kreatínkínasa, hefur komið fram í tengslum við paliperidon. Önnur klínísk einkenni geta verið vöðvarauðamiga (rákvöðvalýsa) og bráð nýrnabilun. Fáir sjúklingur einkenni, sem benda til illkynja sefunarheilkennis, skal hætta meðferð með paliperidoni.

Síðkomin hreyfitruflun/utanstrýtueinkenni

Lyf sem blokkar dópamínviðtaka hafa verið tengd virkjun síðkominnar hreyfitruflunar sem einkennist af taktföstum, ósjálfráðum hreyfingum, einkum í tungu og/eða í andliti. Komi fram merki eða einkenni um síðkomna hreyfitruflun skal íhuga að hætta meðferð með öllum geðrofslyfjum, þ.m.t. paliperidoni.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá bæði geðörvunarlyf (t.d. metýlfenidat) og paliperidon samhliða, vegna þess að utanstrýtueinkenni gætu komið fram þegar skömmtum annars eða beggja lyfja er breytt. Þegar notkun geðörvunarlyfs er hætt er mælt með að minnka skammta smám saman (sjá kafla 4.5).

Hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð og kyrningaleysi

Greint hefur verið frá tilvikum hvítfrumnafæðar, daufkyrningafæðar og kyrningaleysi við notkun Xeplion. Greint hefur verið frá örfáum tilvikum kyrningaleysis (< 1/10.000 sjúklingar) við eftirlit eftir markaðssetningu lyfsins. Á fyrstu mánuðum meðferðar skal fylgjast með sjúklingum með sögu um klínískt mikilvæga hvítfrumnafæð eða hvítfrumnafæð/daufkyrningafæð af völdum lyfja og íhuga skal stöðvun meðferðar með Xeplion við fyrstu vísbendingu um klínískt marktæka fækkun hvítfrumna, ef aðrir orsakapættir eru ekki til staðar. Fylgjast skal náið með sjúklingum með klínískt mikilvæga daufkyrningafæð, með tilliti til hita eða annarra einkenna eða vísbendinga um sýkingu og hefja skjótt meðferð ef slík einkenni eða vísbendingar koma fram. Stöðva skal notkun Xeplion og fylgjast með hvítfrumnafjölda hjá sjúklingum með alvarlega daufkyrningafæð (heildarfjöldi daufkyrninga < 1 x 10⁹/l), þangað til hvítfrumnafjöldi er orðinn eðlilegur á ný.

Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur í mjög fáum tilvikum verið greint frá bráðafnæmisviðbrögðum hjá sjúklingum sem hafa áður þolað risperidon til inntöku eða paliperidon til inntöku (sjá kafla 4.1 og 4.8).

Hætta skal notkun Xeplion ef ofnæmi kemur fram, hefja stuðningsmeðferð eins og klínískt á við og fylgjast með sjúklingnum þar til einkenni hjaðna (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Blóðsykurshækkun og sykursýki

Við meðferð með paliperidoni hefur verið greint frá tilvikum blóðsykurshækkunar, sykursýki og versnunar sykursýki sem þegar var til staðar, þ.m.t. sykursýkisá og ketónblóðsýring. Mælt er með viðeigandi klínískri eftirfylgni í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð við geðrofi. Fylgjast skal með sjúklingum á meðferð með Xeplion með tilliti til blóðsykurshækkunar (t.d. ofþorsta, óeðlilega mikilla þvagláta, mikillar matarlystar og máttleysis). Fylgjast skal reglulega með sjúklingum með sykursýki með tilliti til versnunar á stjórnun glúkósa.

Þyngdaraukning

Greint hefur verið frá verulegri þyngdaraukningu við notkun Xeplion. Fylgjast skal reglulega með þyngd.

Sjúklingar með prólaktínháð æxli

Vefræktunarrannsóknir gefa til kynna, að frumuvöxtur í brjóstæxlum manna kunni að örvast af prólaktíni. Þótt ekki hafi verið sýnt fram á tengingu við geðrofslyfjameðferð í klínískum og faraldsfræðilegum rannsóknum er ráðlagt að gæta varúðar hjá sjúklingum með sjúkrasögu sem kemur þessu við. Gæta skal varúðar við notkun paliperidons hjá sjúklingum sem eru fyrir með æxli sem geta verið prólaktínháð.

Stöðubundinn lágþrýstingur

Hjá sumum sjúklingum getur paliperidon valdið stöðubundnum lágþrýstingi vegna alfa-blokkandi verkunar þess.

Á grundvelli sameinaðra upplýsinga úr þeim þremur 6 vikna samanburðarrannsóknum, sem gerðar hafa verið með föstum skömmtum af paliperidon forðatöflum (3, 6, 9 og 12 mg), var greint frá stöðubundnum lágþrýstingi hjá 2,5% þeirra sem fengu meðferð með paliperidon til inntöku samanborið við 0,8% þeirra sem fengu lyfleysu. Nota skal Xeplion með varúð hjá sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm (t.d. hjartabilun, hjartadrep eða blóðþurrð í hjartavöðva, leiðslutruflanir), heilaæðasjúkdóm eða ef ástand sjúklings eykur hættu á lágþrýstingi (t.d. vessaþurrð og skert blóðrúmmál).

Flog

Nota ætti Xeplion með varúð hjá sjúklingum með sögu um flog eða annað ástand sem getur hugsanlega lækkað krampaþröskuld.

Skert nýrnastarfsemi

Plasmapéttni paliperidons er meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og því er mælt með skammtaæðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi. Ekki er mælt með Xeplion hjá sjúklingum með í meðallagi eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur C). Gæta skal varúðar ef paliperidon er notað handa slíkum sjúklingum.

Aldraðir sjúklingar með vitglöp

Xeplion hefur ekki verið rannsakað hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp. Xeplion ætti að nota með varúð hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp sem eru með áhættuþætti fyrir heilaáfalli.

Reynsla af notkun risperidons sem vísað er í hér fyrir aftan á einnig við um paliperidon.

Heildardánartíðni

Í safngreiningu á 17 klínískum samanburðarrannsóknum voru aldraðir sjúklingar með vitglöp, sem voru á meðferð með öðrum óhefðbundnum geðrofslyfjum, þ.m.t. risperidoni, aripirazoli, olanzapini og quetiapini, í meiri hættu á dauðsfalli samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Dánartíðni var 4% meðal þeirra sem fengu risperidon en 3,1% meðal þeirra sem fengu lyfleysu.

Aukaverkanir á heilaæðar

Hjá sjúklingum með vitglöp hefur komið fram um það bil þrefalt meiri hætta á aukaverkunum á heilaæðar í slembuðum, klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, í tengslum við sum óhefðbundin geðrofslyf, þ.m.t. risperidon, aripirazol og olanzapin. Orsakir þessarar auknu hættu eru ekki þekktar.

Parkinsonsveiki og Lewy body-vitglöp

Læknar eiga að vega áhættu á móti ávinningi, þegar þeir ávísa Xeplion á sjúklinga með parkinsonsveiki eða Lewy body-vitglöp, vegna þess að báðir þessir hópar kunna að vera í meiri hættu að fá illkynja sefunarheilkenni, auk þess að vera næmari fyrir geðrofslyfjum. Vísendingar um aukið næmi geta verið rugl, skert meðvitund og jafnvægistruflun með þeim afleiðingum að viðkomandi dettur oft, auk utanstrýmueinkenna.

Sístaða reðurs

Greint hefur verið frá því að geðrofslyf (m.a. risperidon), sem blokka α -adrenvirkni, geti valdið sístöðu reðurs. Við eftirlit eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá sístöðu reðurs við notkun paliperidons til inntöku, sem er virkt umbrotsefni risperidons. Upplýsa skal sjúklinga um að leita tafarlaust til læknis ef sístaða reðurs hefur ekki gengið til baka innan 4 klukkustunda.

Stjórnun líkamshita

Geðrofslyf hafa verið tengd röskun á hæfni líkamans til að lækka líkamshita. Mælt er með viðeigandi varúð þegar Xeplion er ávísað sjúklingum sem gætu verið í aðstæðum sem stuðlað geta að hækkun líkamshita, t.d. mikil líkamspjálfun, dvöl í miklum hita, samhliða notkun andkólnvirkra lyfja eða vessaþurrð.

Bláæðasegarek

Greint hefur verið frá tilvikum bláæðasegareks í tengslum við notkun geðrofslyfja. Þar sem sjúklingar, sem eru meðhöndlaðir með geðrofslyfjum, hafa oft áunna áhættuþætti fyrir bláæðasegareki skal greina alla mögulega áhættuþætti bláæðasegareks fyrir meðferð og meðan á meðferð með Xeplion stendur og grípa til fyrirbyggjandi aðgerða.

Ógleðistillandi áhrif

Í forklínískum rannsóknum á paliperidoni komu fram ógleðistillandi áhrif. Komi slík áhrif fyrir hjá mönnum geta þau dulið einkenni ofskömmtunar sumra lyfja auk þess sem þau geta dulið ástand á borð við teppu í meltingarvegi, Reyes heilkenni og heilaæxli.

Lyfjainngjöf

Gæta skal varúðar við gjöf Xeplion svo að lyfinu verði ekki fyrir slysi dælt í æð.

Heilkenni spennuleysis í lithimnu í aðgerð (Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS))

Heilkenni spennuleysis í lithimnu (IFIS) hefur komið fram við dreraðgerðir hjá sjúklingum á meðferð með lyfjum með alfa 1a-adrenblokkandi áhrif, eins og Xeplion (sjá kafla 4.8).

IFIS getur aukið hættu á fylgikvillum í auga meðan á skurðaðgerð stendur og eftir að henni lýkur. Ef notuð eru lyf með alfa 1a-adrenblokkandi áhrif eða slík lyf hafa einhvern tímann verið notuð á að láta augnskurðlækninn vita um það áður en aðgerðin fer fram. Hugsanlegur ávinningur af stöðvun alfa 1-blokkandi meðferðar áður en dreraðgerð fer fram hefur ekki verið staðfestur og meta verður hann gegn áhættu af stöðvun geðrofsmeðferðar.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Mælt er með að varúðar sé gætt þegar Xeplion er ávísað til samhliða notkunar með lyfjum sem vitað er að geta lengt QT-bil, t.d. lyfjum við hjartsláttartruflunum í flokki IA (t.d. kínidín, dísópyramíð) og lyfjum við hjartsláttartruflunum í flokki III (t.d. amiodaron, sotalol), sumum andhistamínlyfjum, sumum geðrofslyfjum og sumum malaríulyfjum (t.d. meflokin). Þessi listi er leiðbeinandi en ekki tæmandi.

Hugsanleg áhrif Xeplion á önnur lyf

Ekki er búist við því að paliperidon hafi klínískt mikilvægar lyfjahvarfamilliverkanir við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli cýtókróm P 450 ísóensíma.

Í ljósi þess að paliperidon hefur fyrst og fremst áhrif á miðtaugakerfið (sjá kafla 4.8), skal nota Xeplion með varúð samhliða öðrum lyfjum sem hafa áhrif á miðtaugakerfið, t.d. kvíðastillandi lyfjum, flestum geðrofslyfjum, svefnlyfjum, ópíötum o.s.frv., sem og samhliða áfengi.

Paliperidon getur unnið gegn áhrifum levodopa og annarra dópamínörva. Ef samhliða notkun þessara lyfja er talin nauðsynleg, einkum þegar um er að ræða lokastig parkinsonsveiki, skal ávísa minnsta virka skammti hvers lyfs.

Vegna þess að paliperidon getur valdið stöðubundnum lágþrýstingi (sjá kafla 4.4) geta samlegðaráhrif komið fram þegar Xeplion er notað samhliða öðrum lyfjum sem geta haft þessi áhrif, t.d. öðrum geðrofslyfjum og þríhringlaga þunglyndislyfjum.

Mælt er með að varúðar sé gætt ef paliperidon er notað samhliða öðrum lyfjum sem vitað er að lækka krampaþröskuldinn (t.d. fenotiazín eða butyrofenon, clozapín, þríhringlaga þunglyndislyf eða serótónín-endurupptöku-hemla (SSRI), tramadol, meflokin o.s.frv.).

Samhliða gjöf paliperidon forðataflna (12 mg einu sinni á sólarhring) og divalproex natríum forðataflna (500 mg til 2.000 mg einu sinni á sólarhring) hafði engin áhrif á lyfjahvörf valproats við jafnvægi.

Engin rannsókn hefur farið fram á milliverkun Xeplion og litíums, hins vegar er ólíklegt að milliverkanir við lyfjahvörf muni eiga sér stað.

Hugsanleg áhrif annarra lyfja á Xeplion

In vitro rannsóknir benda til þess að CYP2D6 og CYP3A4 kunni að eiga óverulegan þátt í umbrotum paliperidons en hvorki *in vitro* né *in vivo* vísbendingar eru um að þessi ísóensím gegni mikilvægu hlutverki í umbroti paliperidons. Samhliða gjöf paliperidons til inntöku og paroxetins, sem er öflugur hemill CYP2D6, leiddi ekki í ljós nein marktæk áhrif á lyfjahvörf paliperidons.

Við samhliða gjöf paliperidon forðalyfs til inntöku einu sinni á dag og karbamazepíns 200 mg tvisvar á dag varð u.þ.b. 37% lækkun á meðaltali C_{max} við jafnvægi og AUC fyrir paliperidon. Þessi lækkun er að miklu leyti vegna 35% aukningar á úthreinsun paliperidons um nýru sem er líklega afleiðing þess að karbamazepín örvar P-gp í nýrum. Minni háttar minnkun á magni virks efnis sem skilst óbreytt út í þvagi bendir til þess að samhliða gjöf karbamazepíns hafi lítil áhrif á CYP umbrot og aðgengi paliperidons. Meiri lækkun gæti orðið á plasmabéttni paliperidons með stærri skömmtum karbamazepíns. Við upphaf karbamazepínmeðferðar skal endurmeta skammta Xeplion og auka ef þörf er á. Hins vegar skal, þegar meðferð með karbamazepíni er hætt, endurmeta Xeplion skammt og minnka ef þörf er á.

Samhliða gjöf staks skammts af paliperidon forðatöflu 12 mg og divalproex natríum forðatöflum (tvær 500 mg töflur einu sinni á sólarhring) jók C_{max} - og AUC-gildi paliperidons um u.þ.b. 50%, líklega vegna aukins frásogs eftir inntöku. Þar sem engin áhrif voru merkjanleg á almenna úthreinsun er ekki búist við klínískt marktækri milliverkun milli divalproex natríum forðataflna og Xeplion sem gefið er í vöðva. Þessi milliverkun hefur ekki verið rannsökuð með Xeplion.

Samhliða notkun Xeplion og risperidons eða paliperidons til inntöku

Gæta skal varúðar við notkun Xeplion samhliða risperidoni eða paliperidoni til inntöku til lengri tíma, sökum þess að paliperidon er aðal virka umbrotsefni risperidons. Takmarkaðar öryggisupplýsingar liggja fyrir varðandi samhliða notkun Xeplion og annarra geðrofslyfja.

Notkun Xeplion samhliða geðörvunarlyfjum

Samhliðanotkun geðörvunarlyfja (t.d. metýlfenidats) með paliperidoni getur leitt til utanstrýtueinkenna ef annarri eða báðum meðferðum er breytt (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engin fullnægjandi gögn eru til um notkun paliperidons á meðgöngu. Paliperidon palmitat gefið í vöðva og inntaka paliperidons olli ekki fósturskemmdum í dýrarrannsóknum en annars konar eiturverkanir á æxlun komu fram (sjá kafla 5.3). Nýburar sem útsettir voru fyrir paliperidoni síðustu þrjá mánuði meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir m.a. utanstrýtu- og/eða fráhvarfseinkenni sem geta verið misalvarleg og geta varað mislengi eftir fæðingu. Greint hefur verið frá óróleika, ofstælingu, minnkaðri vöðvaspennu, skjálfta, svefndrunga, andnauð eða fæðsluröskun (feeding disorder). Því skal fylgjast náið með nýburum. Ekki skal nota Xeplion á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf

Paliperidon skilst út í brjóstamjólk í það miklum mæli að líklegt er að það hafi áhrif á brjóstmylking ef konur, sem hafa barn á brjósti, nota ráðlagða skammta lyfsins. Konur, sem hafa barn á brjósti, eiga ekki að nota Xeplion.

Frjósemi

Engin þýðingarmikil áhrif komu fram í forklínískum rannsóknum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Paliperidon getur haft væg til í meðallagi mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna hugsanlegra áhrifa á taugakerfi og sjón, eins og slæving, svefnhöfði, yfirlið, óskýr sjón (sjá kafla 4.8). Því skal ráðleggja sjúklingum að stunda hvorki akstur né notkun véla fyrr en vitað er hvaða áhrif Xeplion hefur á þá.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanir, sem greint var frá í klínískum rannsóknum, voru svefnleysi, höfuðverkur, kvíði, sýking í efri hluta öndunarvegjar, viðbrögð á stungustað, parkinsonsheilkenni, þyngdaraukning, hvíldaróþol, æsingur, slæving/svefnhöfði, ógleði, hægðatregða, sundl, verkir frá stoðvef og stoðkerfi, hraðsláttur, skjálfti, kvíðverkir, uppköst, niðurgangur, þreyta og vöðvaspennutruflun. Af þessum aukaverkunum virtust hvíldaróþol og slæving/svefnhöfði tengjast skömmtum.

Listi yfir aukaverkanir settur upp í töflu

Eftirfarandi eru allar aukaverkanir sem greint var frá við notkun paliperidons, flokkaðar eftir tíðni sem áætluð var á grundvelli klínískra rannsókna með paliperidon palmitati. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: *mjög algengar* ($\geq 1/10$), *algengar* ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), *sjaldgæfar* ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), *mjög sjaldgæfar* ($\geq 1/10.000$ til $1/1.000$), *koma örsjaldan fyrir* ($< 1/10.000$) og *tíðni ekki þekkt* (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Lífærakerfi	Aukaverkanir				
	Tíðni				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt ^a
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra		sýking í efri hluta öndunarvegjar, þvágfærasýking, influensa	lungnabólga, berkjubólga, sýking í öndunarvegi, skútabólga, blöðrubólga, sýking í eyra, sýking í hálskirtlum, naglsveppur, húðbeðsbólga, ígerð undir húð	sýking í auga, maura húðbólga (acarodermatitis)	
Blóð og eitlar			fækkun hvítra blóðfrumna, blóðleysi	daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, fjölgun eósínfíkla	kyrningaleyfi
Ónæmiskerfi			ofnæmi		bráðaofnæmisviðbrögð
Innkirtlar		prólaktínhækkun í blóði ^b		óviðeigandi seyting þvágstemmuvaka, glúkósi í þvagi	

Efnaskipti og næring		blóðsykurshækkun, þyngdaraukning, þyngdartap, minnkuð matarlyst	sykursýki ^d , of mikið insúlín í blóði, aukin matarlyst, lystarleysi, þrigglýseríðahækkun í blóði, kólesteról-hækkun í blóði	ketónblóðsýring vegna sykursýki, blóðsykurs-lækkun, ofþorsti	vatnseitrun
Geðræn vandamál	svefnleysi ^e	æsingur, þunglyndi, kvíði	svefntruflanir, geðhæð, minnkuð kynhvöt, taugaveiklun, martröð	geðstjarfi, ringlunarástand, svefnganga, tilfinningadoði, fullnæging næst ekki	átröskun í svefni
Taugakerfi		Parkinsons-heilkenni ^c , hvíldaróþol ^c , slæving/svefnhöfgi, vöðvaspennu-truflun ^c , sundl, hreyfitruflun ^c , skjálfti, höfuðverkur	síðkomin hreyfitruflun, yfirlið, skynhreyfiofirkni, stöðubundið sundl, athyglisruflanir, tormæli, bragðskynstruflun, snertiskynsminnkun, breytt húðskyn	illkynja sefunar-heilkenni, blóðþurrð í heila, engin svörun við áreiti, meðvitundarleysi, skert meðvitund, krampar ^e , jafnvægisruflun, skortur á samhæfingu, höfuðtin	sykursýkisdá
Augu			óskýr sjón, tárubólga, augnþurrkur	gláka, truflun á augnhreyfingum, augu ranghvolfast, ljósfælni, aukin táraseyting, blóðsókni í auga	heilkenni spennuleysis í lithimnu (í aðgerð)
Eyru og völundarhús			svimi, eyrnasuð, eyrnaverkur		
Hjarta		hraðsláttur	gáttasleglarof, leiðnitruflanir, QT-lenging á hjartalínuriti, heilkenni stöðubundins hraðsláttar, hægsláttur, óeðlilegt hjartalínurit, hjartsláttarónot	gáttatif, gúlssláttarglöp (sinus arrhythmia)	
Æðar		háþrýstingur	lágþrýstingur, stöðubundinn lágþrýstingur	lungnablóðrek, segamyndun í bláæðum, andlitsroði	blóðþurrð
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		hósti, nefstífla	andnauð, verkir í koki og barka, blóðnasir	kæfisvefn, blóðsókni í lungum (pulmonary congestion), teppa í öndunarvegi, brakhljóð við lungnahlustun, hvæsandi öndun	oföndun, lungnabólga vegna ásvelgingar, raddtruflun
Meltingarfæri		kviðverkir, uppköst, ógleði, hægðatregða, niðurgangur, meltingartruflanir, tannverkur	ópægindi í kvið, maga- og garnabólga, kyngingartregða, munnþurrkur, vindgangur	brísbólga, þrengingar í þörmum, bólgin tunga, hægðaleki, hægðakökkur í endaþarmi, varaþroti	garnastífla
Lifur og gall		aukning transamínasa	hækkun gamma-glutamyltransferasa, hækkun lifrænsíma		gula
Húð og undirhúð			ofsakláði, kláði, útbrot, hárlos, exem, húðþurrkur, hörundsroði, þrymlabólur	lyfjaútbrot, siggmein, flösuexem, flasa	Stevens-Johnson heilkenni/ húðþekjudrepslos, ofnæmisbjúgur, litabreytingar í húð

Stoðkerfi og bandvefur		verkir frá stoðvef og stoðkerfi, bakverkur, liðverkir	hækkun kreatín-kínasa í blóði, vöðvakrampar, stirðleiki í liðum, vöðvamáttleysi	rákvöðvalýsa, liðbólga	óeðlileg líkamsstaða
Nýru og þvagfæri			þvagleki, tíð þvaglát, þvagtrekja	þvagteppa	
Meðganga, sængurlega og burðarmál					heilkenni lyfjafráhrvarfs hjá nýburum (sjá kafla 4.6)
Æxlunarfæri og brjóst		tíðateppa	ristruflanir, sáðlátsröskun, tíðatruflanir ^c , brjóstastækkun hjá körlum, mjólkurflæði, kynlífstruflun, verkur í brjóstum	sístaða reðurs, óþægindi í brjóstum, blóðsókn til brjósta (breast engorgement), brjóstastækkun, útferð frá leggöngum	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		sótthiti, þróttleysi, þreyta, viðbrögð á stungustað	andlitsbjúgur, bjúgur ^c , hækkadur líkamshiti, óeðlilegt göngulag, brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, lasleiki, herslismyndun	lágur líkamshiti, kuldahrollur, þorsti, heilkenni lyfjafráhrvarfs, ígerð á stungustað, húðbeðsbólga á stungustað, blaðra á stungustað, margúll á stungustað	lækkaður líkamshiti, drep á stungustað, sár á stungustað
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			fall		

- ^a Tíðni aukaverkana er skilgreind sem „ekki þekkt“ því þær komu ekki fram í klínískum rannsóknum með paliperidon palmitati. Þær eiga annaðhvort rætur að rekja til stakra aukaverkanatilkynninga eftir markaðssetningu og ekki er hægt að meta tíðni eða úr klínískum rannsóknum á risperidoni (öllum lyfjaformum) eða paliperidoni til inntöku og/eða tilkynningum eftir markaðssetningu.
- ^b Sjá upplýsingar í „Prólaktínhækkun í blóði“ hér á eftir.
- ^c Sjá upplýsingar í „Utanstrýtueinkenni“ hér á eftir.
- ^d Í klínískum rannsóknum með lyfleysu var greint frá sykursýki hjá 0,32% þátttakenda á meðferð með Xeplion samanborið við 0,39% í lyfleysuhópnum. Heildartíðni tilvika í öllum klínískum rannsóknum var 0,65% meðal allra þátttakenda sem meðhöndlaðir voru með Xeplion.
- ^e **Svefnleysi felur í sér:** erfiðleika við að festa svefn, uppvöknun að næturlagi og erfiðleika með að festa svefn aftur (middle insomnia). **Krampar fela í sér:** krampaflog. **Bjúgur felur í sér:** útbreiddan bjúg, bjúg á útlimum, potbjúg. **Tíðatruflanir fela í sér:** tíðaseinkun, óreglulegar tíðir, fátíðir.

Aukaverkanir sem hafa komið fram við notkun risperidon lyfjaforma

Paliperidon er virkt umbrotsefni risperidons og því eiga aukaverkanir þessara efnasambanda (þ.m.t. bæði lyfjaform til inntöku og inndælingar) við um bæði efnasamböndin.

Lýsing á ýmsum aukaverkunum

Bráðaofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá bráðaofnæmisviðbrögðum eftir inndælingu með Xeplion hjá sjúklingum sem höfðu áður þolað risperidon eða paliperidon til inntöku (sjá kafla 4.4).

Verkun á stungustað

Algengasta aukaverkun á stungustað, sem greint var frá, var sársauki. Flestar þessar aukaverkanir voru sagðar vera vægar til í meðallagi alvarlegar. Í öllum 2. og 3. stigs rannsóknum með Xeplion kom fram í mati sjúklinga á sársauka á stungustað, sem byggt var á sjónrænum mælikvarða, að með tímanum höfðu þeir tilhneigingu til að meta sjaldnar að þeir myndu fyrir sársauka og að hann væri minni,

Inndæling í axlarvöðva þótti lítilllega sárari en í þjóvöðva. Önnur viðbrögð á stungustað voru í flestum tilvikum vægari og voru m.a. hersli (algengt), kláði (sjaldgæft) og hnúðar (mjög sjaldgæft).

Utanstrýtueinkenni

Utanstrýtueinkenni náðu til sameinaðrar greiningar á eftirtöldu: Parkinsonsheilkenni (felur í sér mikla munnvatnsframleiðslu, stífleika í stoðkerfi, parkinsonsheilkenni, slef, vélrænan stirðleika í hreyfingum (cogwheel rigidity), hægir hreyfingar, vanhreyfni, stífar andlitshreyfingar, vöðvaspennu, hreyfitregðu, hnakkastífleika, vöðvastirðleika, parkinsonsgöngulag, óeðlilegt „glabellar“ viðbragð, parkinsons-hvíldarskjálfta), hvíldaróþol (felur í sér hvíldaróþol, eirðarleysi, ofhreyfni og fótaóeirð), hreyfitruflun (hreyfitruflun, vöðvakippir, fettur og brettur (choreoathetosis), slinkur (athetosis) og kippaflog (myoclonus)), vöðvaspennutruflun (felur í sér vöðvaspennutruflun, ofstælingu, hallinsvíra (torticollis), ósjálfráðan samdrátt vöðva, vöðvakreppu, hvarmakrampa, augnknattahreyfingar (oculogyration), lömun í tungu, krampa í andliti, raddbandakrampa, vöðvaherping (myotonia), fettikrampa (opisthotonus), krampa í munnkoki, hliðarsveigju á hrygg (pleurothotonus), krampa í tungu og kjálkastjarfa) og skjálfta. Athuga skal að talin eru með fleiri einkenni sem ekki endilega eiga sér rætur í utanstrýturöskunum.

Þyngdaraukning

Í 13 vikna rannsókn, þar sem notaður var 150 mg byrjunarskammtur, benti hlutfall sjúklinga, sem þyngdist óeðlilega mikið $\geq 7\%$, til þess að fylgni væri við skammta, með 5% tíðni í lyfleysuhópnum samanborið við 6%, 8% og 13% í 25 mg, 100 mg og 150 mg Xeplion hópunum, talið í sömu röð

Á 33 vikna opnu innleiðingar-/viðhaldstímabili í langtímarannsókn á forvörn gegn bakslagi, uppfylltu 12% sjúklinga í Xeplion-meðferðarhópnum þessi viðmið (þyngdaraukning $\geq 7\%$ frá tvíblinda tímabilinu að endapunkti). Meðalbreyting (staðalfrávik) þyngdar frá grunnlínu opna tímabilsins var $+0,7$ (4,79) kg.

Prólaktínhækkun í blóði

Í klínískum rannsóknum hækkaði miðgildi sermispéttni prolaktíns hjá sjúklingum af báðum kynjum sem fengu Xeplion. Greint var frá aukaverkunum sem geta bent til hækkunar á prolaktínigildum (t.d. tíðateppa, mjólkurflæði, truflun á tíðablæðingum, brjóstastækkun hjá karlmönnum) hjá samtals $< 1\%$ sjúklinga.

Áhrif sem tengjast lyfjaflokki

Lenging QT-bils, sleglatakttruflanir (sleglatif, sleglahraðsláttur), skyndilegur dauði af óþekktri orsök, hjartastopp og *torsade de pointes* getur komið fyrir í tengslum við geðrofslyf.

Greint hefur verið frá tilvikum bláæðasegareks, m.a. tilvikum lungnablóðreks og tilvikum segamyndunar í djúpæðum, í tengslum við geðrofslyf (tíðni er ekki þekkt).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Almennt gildir að einkenni sem búast má við eru þau sem koma fram vegna óhóflegra lyfhrifa paliperidons, sem eru þekkt, þ.e. syfja og slæving, hraðsláttur og lágþrýstingur, lenging QT-bils og utanstrýtueinkenni. Greint hefur verið frá *torsade de pointes* og sleglatifi í tengslum við inntöku of stórs skammts af paliperidoni. Við bráðaofskömmun skal hafa í huga möguleikann á að um mörg lyf getur verið að ræða.

Meðhöndlun

Þegar lagt er mat á meðferðarþörf og bata skal haft í huga forðaverkun lyfsins og að helmingunartími paliperidons er langur. Ekkert sértækt mótæfni er til við paliperidoni. Beita skal almennum stuðningsúrræðum. Tryggja skal að öndunarvegur séu opinn og halda honum opnum og tryggja skal nægilegt súrefni og öndun.

Tafarlaust skal hefja eftirlit með hjarta og æðakerfi, þ.m.t. sívöktun hjartalínurits með tilliti til hugsanlegra hjartsláttartruflana. Veita skal meðferð við blóðþrýstingslækkun og blóðrásarbilun með viðeigandi hætti, t.d. með gjöf vökva í bláæð og/eða með adrenvirkum lyfjum. Komi fram alvarleg utanstrýtueinkenni skal gefa andkólinvirk lyf. Fylgjast skal náið með sjúklingnum þar til hann hefur náð fullum bata.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, önnur geðrofslyf, ATC-flokkur: N05AX13.

Xeplion inniheldur blöndu af (+) og (-) handhverfum paliperidons.

Verkunarháttur

Paliperidon er sértækur blokki á áhrif mónóamína og verkunarháttur þess er frábrugðinn verkunarhætti hefðbundinna sefandi lyfja. Paliperidon binst kröftuglega við serótónínvirka 5-HT₂ og dópamínvirka D₂-viðtaka. Paliperidon blokkar einnig alfa 1-adrenvirkar viðtaka og blokkar í minna mæli H₁-histamínvirka viðtaka og alfa 2-adrenvirkar viðtaka. Lyfhrif (+) og (-) handhverfa paliperidons eru eigindlega og megindlega svipuð.

Paliperidon binst ekki kólinvirkum viðtökum. Enda þótt paliperidon sé kröftugur D₂-blokki, sem talið er að slái á jákvæð einkenni geðklofa, veldur það minni dástjarfa og dregur í minna mæli úr hreyfigetu en hefðbundin geðrofslyf. Vera má að yfirgnæfandi blokkun á verkun serótóníns í miðtaugakerfi dragi úr tilhneigingu paliperidons til að valda utanstrýtuaukaverkunum

Verkun

Bráðameðferð við geðklofa

Sýnt var fram á verkun Xeplion til bráðameðferðar við geðklofa í fjórum tvíblindum, slembiröðuðum skammtíma, samanburðarránsóknum (einni 9 vikna og þremur 13 vikna) með lyfleysu og með föstum skömmtum hjá fullorðnum legudeildarsjúklingum í bráðu bakslagi sem uppfylltu DSM-IV skilmerki geðklofa. Föstu skammtarnir af Xeplion í þessum ránsóknum voru gefnir á 1. 8. og 36. degi í 9 vikna ránsókninni og auk þess á 64. degi í 13 vikna ránsóknunum. Engin viðbótar lyf til inntöku þurfti við bráðameðferð við geðklofa með Xeplion. Fyrsti endapunktur verkunar var skilgreindur sem minnkað heildarskor á PANSS-mælikvarðanum á jákvæð og neikvæð einkenni geðklofa (Positive and Negative Syndrome Scale), eins og fram kemur í töflunni hér á eftir. PANSS er gildaður, margliða listi, sem samanstendur af fimm þáttum, til að meta jákvæð einkenni, neikvæð einkenni, óskipulega hugsun, óstjórnlega fjandsemi/æsing og kvíða/þunglyndi. Virkni var metin með PSP-mælikvarðanum (Personal and Social Performance). PSP-mælikvarðinn er gildaður spurningalisti sem heilbrigðisstarfsfólk fyllir út og mælir persónulega og félagslega færni á fjórum sviðum: Félagslega gagnlegar athafnir (vinna og nám), persónuleg og félagsleg tengsl, sjálfsumönnun og truflandi og fjandsamleg hegðun.

Í 13 vikna ránsókn (n = 636), þar sem bornir voru saman þrír fastir skammtar af Xeplion (byrjað með 150 mg inndælingu í axlarvöðva, síðan þrjár inndælingar í rass- eða axlarvöðva með 25 mg/4 vikur, 100 mg/4 vikur eða 150 mg/4 vikur) við lyfleysu, reyndust allir þrír skammtarnir af Xeplion hafa yfirburði með tilliti til bata miðað við heildarstig á PANSS mælikvarða. Í þessari ránsókn sýndu

hóparnir með 100 mg/4 vikur og 150 mg/4 vikur tölfræðilega yfirburði miðað við PSP-skor samanborið við lyfleysu, en það gildi hins vegar ekki um hópinn með 25 mg/4 vikur. Þessar niðurstöður styðja að verkun sé allan meðferðartímann og bata samkvæmt PANSS og komu í ljós þegar á 4. degi og með marktækum mun á 8. degi samanborið við lyfleysu í hópnum með 25 mg og 150 mg af Xeplion.

Niðurstöður úr öðrum rannsóknum gáfu tölfræðilega marktækar niðurstöður Xeplion í hag, nema hvað varðar 50 mg skammt í einni rannsókn, (sjá töflu hér að neðan).

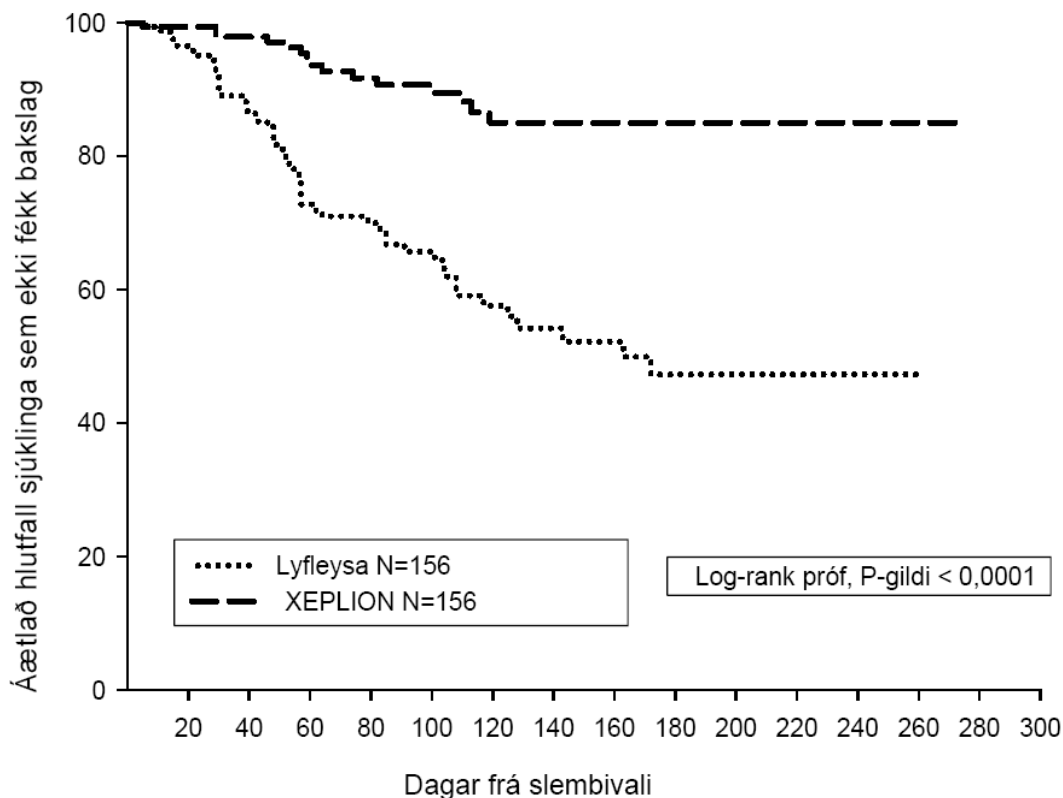
Heildarskor á PANSS-mælikvarðanum (positive and negative syndrome scale for schizophrenia) - Breyting frá grunnildi til endapunkts, sem var síðasta mat sem fór fram, fyrir rannsóknirnar R092670-SCH-201, R092670-SCH-3003, R092670-PSY-3004 og R092670-PSY-3007: Aðalverkunargreining					
	Lyfleysa	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Miðgildi grunnlínu (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Miðgildi breytinga (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P-gildi (samanborið við lyfleysu)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Miðgildi grunnlínu (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Miðgildi breytinga (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P-gildi (samanborið við lyfleysu)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Miðgildi grunnlínu (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Miðgildi breytinga (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
P-gildi (samanborið við lyfleysu)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Miðgildi grunnlínu (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Miðgildi breytinga (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
P-gildi (samanborið við lyfleysu)	--		0,001	< 0,0001	

* Í rannsókn R092670-PSY-3007 var 150 mg skammtur gefinn öllum í Xeplion-meðferðarhópnum á 1. degi og síðan skammtar samkvæmt áætlun eftir það.

Athugasemd: Lækkað skor sýnir framfarir.

Að viðhalda stjórn á einkennum og seinka bakslagi geðklofa

Verkun Xeplion til viðhalds stjórnunar á einkennum og seinkun bakslags geðklofa var staðfest í langtíma, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu með breytilegum skömmtum sem 849 fullorðnir sjúklingar, sem ekki voru aldrafir og uppfylltu DSM-IV skilmerki geðklofa, tóku þátt í. Þessi rannsókn fól í sér 33 vikna opna bráðameðferð og meðferðartímabil sem miðaði að því að sjúklingur næði jafnvægi, tvíblint tímabil með slembivali og samanburði við lyfleysu til að fylgjast með bakslagi og 52 vikna opið framlengingartímabil. Í þessari rannsókn voru Xeplion 25, 50, 75 og 100 mg skammtar gefnir mánaðarlega. 75 mg skammturinn var aðeins leyfður á 52 vikna opna framlengingartímabilinu. Sjúklingar fengu í byrjun sveigjanlega skammta (25-100 mg) af Xeplion á 9 vikna innleiðingartímabili, síðan fór í hönd 24 vikna viðhaldstímabil, þar sem sjúklingar þurftu að ná PANSS-skori ≤ 75 . Breytingar á skömmtunum voru aðeins leyfðar á fyrstu 12 vikum viðhaldstímabilsins. Í heildina var 410 sjúklingum, sem höfðu náð jafnvægi; slembiraðað í annaðhvort hóp sem meðhöndlaður var með Xeplion (miðgildi meðferðartíma 171 dagar [frá 1 til 407 daga]) eða hóp sem fékk lyfleysu (miðgildi meðferðartíma 105 dagar [frá 8 til 441 dags]) þar til geðklofaeinkenni versnuðu í mislögum tvíblindum hluta. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna verkunar, þar sem mun lengri tími leið að bakslagi ($p < 0,0001$; mynd 1) hjá sjúklingum, sem fengu Xeplion meðferð samanborið við lyfleysu (áhættuhlutfall = 4,32; 95% CI: 2,4-7,7).



Mynd 1: Kaplan-Meier línurit af tíma fram að bakslagi – Milligreining (milli meðferðar-ákvörðunargreining (Intent-To-Treat Interim Analyses Set))

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Xeplion hjá öllum undirhópum barna við geðklofa (sjá kafla 4.2 varðandi upplýsingar um notkun hjá börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög og dreifing

Paliperidon palmitat er palmitatester forlyf að paliperidoni. Vegna þess að paliperidon palmitat er sérstaklega lítið vatnsleysanlegt, leysist það hægt upp eftir inndælingu í vöðva áður en það breytist við vatnrof í paliperidon og frásogast inn í blóðrásina. Eftir einn skammt í vöðva hækkar plasmabéttni paliperidons smám saman og nær hámarks plasmabéttni að meðaltali eftir 13 daga. Losun virka efnisins byrjar strax á 1. degi og varir a.m.k. 4 mánuði.

Eftir inndælingu staks skammts (25-150 mg) í axlarvöðva kom að meðaltali fram 28% herra C_{max} gildi samanborið við inndælingu í þjövöðva. Meðferðarþéttni næst fljótt eftir tvær fyrstu inndælingarnar í axlarvöðva, 150 mg á 1. degi og 100 mg á 8. degi. Losunareiginleikar og skammtaáætlun við Xeplion meðferð leiðir til viðvarandi meðferðarþéttni. Heildarútsætning fyrir paliperidoni eftir gjöf Xeplion var í hlutfalli við skammt á 25-150 mg skammtabili, en minni í hlutfalli við C_{max} við skammta yfir 50 mg. Meðalhlutfall toppgildis og lággildis við jafnvægi fyrir 100 mg skammt af Xeplion var 1,8 eftir gjöf í þjövöðva og 2,2 eftir gjöf í axlarvöðva. Miðgildi helmingunartíma paliperidons eftir gjöf Xeplion á skammtabilinu 25-150 mg var 25-49 dagar.

Heildaraðgengi paliperidon palmitats eftir gjöf Xeplion er 100%.

Eftir gjöf paliperidon palmitats víxlast (+) og (-) handhverfur paliperidons og ná AUC (+) til (-) hlutfallinu u.þ.b. 1,6-1,8.

Próteinbinding blöndu handhverfa paliperidons í plasma er 74%.

Umbrot og brotthvarf

Einni viku eftir inntöku staks 1 mg skammts af hraðlosandi ^{14}C paliperidoni höfðu 59% skammtsins skilist út á óbreyttu formi í þvagi, sem gefur til kynna að paliperidon umbroti ekki mikið í lifur. Um það bil 80% gefins geislavirks skammts endurheimtist í þvagi og 11% í hægðum. Fjórar umbrotaleiðir hafa verið staðfestar *in vivo* en engin þeirra sá um meira en 6,5% af skammtinum: Alkýlsvipting, hýdroxýtenging, vetnisvipting og benzisoxazolklofningur. Enda þótt *in vitro* rannsóknir hafi bent til þess að CYP2D6 og CYP3A4 eigi þátt í umbrotum paliperidons liggja ekki fyrir neinar *in vivo* upplýsingar um að þessi ísóensím komi með marktækum hætti að umbrotum paliperidons. Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum bentu ekki til þess að neinn greinilegur munur væri á úthreinsun paliperidons eftir gjöf paliperidons til inntöku, hvort sem um var að ræða einstaklinga með mikil eða lítil umbrot hvarfefna CYP2D6. *In vitro* rannsóknir með lifrarfrymisögnum úr mönnum leiddu í ljós að paliperidon hamlar ekki í verulegum mæli umbrotum lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli cytókróm P450 ísóensíma, þ.m.t. CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP3A5.

Í *in vitro* rannsóknum hefur verið sýnt fram á að paliperidon er hvarfefni P-gp og veikir hemill P-gp við háa þéttni. Ekki liggja fyrir neinar *in vivo* upplýsingar og ekki er þekkt hvort þetta skiptir klínisku máli.

Langverkandi paliperidon palmitat til inndælingar borið saman við paliperidon með forðaverkun til inntöku

Xeplion er hannað til að skila paliperidoni yfir mánaðartímabil, en paliperidon með forðaverkun til inntöku er gefið inn daglega. Upphafsmæðferð með Xeplion (150 mg/100 mg í axlarvöðva á 1./8.degi) var ætlað að ná fljótt þéttni paliperidons við jafnvægi, þegar mæðferð var hafin án þess að nota viðbótarlyf til inntöku.

Almennt voru upphafsgildi Xeplion í plasma á sama bili útsetningar og sést hefur við notkun 6-12 mg paliperidons með forðaverkun til inntöku. Upphafsmæðferð með Xeplion gerði það að verkum að útsetning sjúklinga fyrir lyfinu var á sama bili og við notkun við 6-12 mg paliperidons með forðaverkun til inntöku jafnvel við lággildi áður en skammtur var gefinn á skömmtunardegi (8. og 36. degi). Vegna mismunar á lyfjahvörfum þessara tveggja lyfja ætti að gæta varúðar þegar lyfjahvarfaeiginleikar þeirra eru bornir beint saman.

Skert lifrarstarfsemi

Paliperidon umbrotnar ekki mikið í lifur. Þótt Xeplion hafi ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, þarf ekki að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Í rannsókn hjá sjúklingum með í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur B) var plasmabéttni óbundins paliperidons sambærileg við plasmabéttni hjá heilbrigðum einstaklingum. Paliperidon hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Rannsókuð voru áhrif af stökum skammti af 3 mg paliperidon forðatöflu hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á mismunandi háu stigi. Brotthvarf paliperidons minnkaði með minnkandi áætlaðri úthreinsun kreatínins. Heildarúthreinsun paliperidons var minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sem nam að meðaltali 32% við vægt skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins $[\text{CrCl}] = 50$ til < 80 ml/mín.), 64% við í meðallagi skerta nýrnastarfsemi ($\text{CrCl} = 30$ til < 50 ml/mín.) og 71% við alvarlega skerta nýrnastarfsemi ($\text{CrCl} < 30$ ml/mín.) sem svaraði til meðalaukningar á útsetningu (AUC_{inf}) sem var 1,5 föld, 2,6 föld og 4,8 föld, talið í sömu röð, samanborið við heilbrigða einstaklinga. Með hliðsjón af takmörkuðum fjölda athugana á Xeplion hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi og í lyfjahvarfaherfum, er mælt með minnkuðum skammti (sjá kafla 4.2)

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi ekkert sem benti til aldurstengds munar á lyfjahvörfum.

Líkamsþyngdarstuðull/líkamsþyngd

Rannsóknir á lyfjahvörfum paliperidon palmitats hafa sýnt örlítið minni plasmabéttni (10%-20%) paliperidons hjá sjúklingum í yfirþyngd eða sem eru of feitir samanborið við sjúklinga sem eru í eðlilegri þyngd (sjá kafla 4.2).

Kynþáttur

Þýðisgreining á upplýsingum um lyfjahvörf úr rannsóknum með paliperidon til inntöku sýndi engar vísbendingar um kynþáttabundinn mun á lyfjahvörfum paliperidons eftir gjöf Xeplion.

Kyn

Enginn marktækur klínískur munur kom fram milli karla og kvenna.

Reykingar

Á grundvelli *in vitro* rannsókna með lifrarendím úr mönnum er paliperidon ekki hvarfefni CYP1A2 og því ættu reykingar ekki að hafa áhrif á lyfjahvörf paliperidons. Áhrif reykinga á lyfjahvörf paliperidons voru ekki rannsökuð með Xeplion. Þýðisgreining á lyfjahvörfum byggð á upplýsingum um paliperidon forðatöflur sýndi lítið eitt minni útsetningu fyrir paliperidoni hjá þeim sem reykja en þeim sem ekki reykja. Ólíklegt er að þetta skipti klínísku máli.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurteknar paliperidon palmitat inndælingar í vöðva (1-mánaða lyfjaformið) og paliperidons til inntöku hjá rottum og hundum leiddu aðallega í ljós lyfjafræðileg áhrif eins og slævingu og prolaktínmiðluð áhrif á mjólkurkirtla og kynfæri. Hjá dýrum, sem fengu paliperidon palmitat, komu fram bólguviðbrögð á stungustað. Stundum myndaðist ígerð.

Í æxlunarrannsóknum með risperidon til inntöku hjá rottum, sem breytist að mestu leyti í paliperidon í rottum og mönnum, komu fram áhrif á fæðingarþyngd og lifun afkvæma. Ekki varð vart við fósturskaða eða vansköpun eftir gjöf stærsta skammti (160 mg/kg/dag) af paliperidon palmitati í vöðva hjá ungafullum rottum sem samsvarar 4,1 faldri útsetningu hjá mönnum við hæsta leyfilega skammt, sem er 150 mg.

Þegar aðrir dópamínblókkar hafa verið gefnir dýrum með fangi hafa þeir haft neikvæð áhrif á námsgetu og hreyfifroska afkvæmanna.

Paliperidon palmitat og paliperidon höfðu ekki eiturverkanir á erfðafni. Í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum risperidons til inntöku hjá rottum og músum kom fram fjölgun kirtilæxla í heiladingli (mýs), kirtilæxla í brisi (rottur) og kirtilæxla í mjólkurkirtlum (báðar dýrategundirnar). Hjá rottum voru metin krabbameinsvaldandi áhrif af paliperidon palmitati til inndælingar. Tölfræðilega marktæk aukning varð á kirtilkrabbameini í mjólkurkirtlum í kvenrottum við 10, 30 og 60 mg/kg/mánuði. Hjá karlrottum kom fram tölfræðilega marktæk aukning kirtilæxla og krabbameins í mjólkurkirtlum við 30 til 60 mg/kg/mánuði, sem er 1,2 til 2,2 föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt, sem er 150 mg. Þessi æxli má tengja langvarandi blokkun D2 dópamíns og prolaktínhækkun í blóði. Ekki er þekkt hvaða máli þessi áhrif á nagdýr skipta hvað varðar áhættu fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Pólýsorbit 20
Pólýetýlenglýkól 4.000
Sítrónusýru einhýdrat
Vatnsfrítt tvínatríumvetnisfosfat
Natríumtvívetnisfosfat einhýdrat
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

25 mg

0,25 ml dreifa í áfylltri sprautu (cyclic-olefin-copolymer) með stimpli, bakvörn (backstop) og loki (brómóbútýl gúmmí) með 22G 1½ tommu öryggisnál (0,72 mm x 38,1 mm) og 23G 1 tommu öryggisnál (0,64 mm x 25,4 mm).

50 mg

0,5 ml dreifa í áfylltri sprautu (cyclic-olefin-copolymer) með stimpli, bakvörn (backstop) og loki (brómóbútýl gúmmí) með 22G 1½ tommu öryggisnál (0,72 mm x 38,1 mm) og 23G 1 tommu öryggisnál (0,64 mm x 25,4 mm).

75 mg

0,75 ml dreifa í áfylltri sprautu (cyclic-olefin-copolymer) með stimpli, bakvörn (backstop) og loki (brómóbútýl gúmmí) með 22G 1½ tommu öryggisnál (0,72 mm x 38,1 mm) og 23G 1 tommu öryggisnál (0,64 mm x 25,4 mm).

100 mg

1 ml dreifa í áfylltri sprautu (cyclic-olefin-copolymer) með stimpli, bakvörn (backstop) og loki (brómóbútýl gúmmí) með 22G 1½ tommu öryggisnál (0,72 mm x 38,1 mm) og 23G 1 tommu öryggisnál (0,64 mm x 25,4 mm).

150 mg

1,5 ml dreifa í áfylltri sprautu (cyclic-olefin-copolymer) með stimpli, bakvörn (backstop) og loki (brómóbútýl gúmmí) með 22G 1½ tommu öryggisnál (0,72 mm x 38,1 mm) og 23G 1 tommu öryggisnál (0,64 mm x 25,4 mm).

Pakkningastærðir:

Pakkning inniheldur 1 áfyllta sprautu og 2 nálar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. mars 2011.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. desember 2015.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

DD. mánuður ÁÁÁÁ.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Xeplion 150 mg og Xeplion 100 mg stungulyf, forðadreifa.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 156 mg af paliperidon palmitati í 1 ml sem jafngildir 100 mg af paliperidoni.

Hver áfyllt sprauta inniheldur 234 mg af paliperidon palmitati í 1,5 ml sem jafngildir 150 mg af paliperidoni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, forðadreifa.

Dreifan er hvít til beinhvít. Sýrustig dreifunnar er hlutlaust (pH u.þ.b. 7,0).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Xeplion er ætlað sem viðhaldsmeðferð við geðklofa hjá fullorðnum sjúklingum sem náð hafa jafnvægi við meðferð með paliperidoni eða risperidoni.

Hjá ákveðnum fullorðnum sjúklingum með geðklofa, sem hafa áður svarað meðferð með paliperidoni til inntöku eða risperidoni, má nota Xeplion, þó svo að jafnvægi hafi ekki náðst áður með meðferð til inntöku, ef geðrofseinkenni eru væg til í meðallagi mikil og þörf er á meðferð með langverkandi stungulyfi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagt er að hefja meðferð með Xeplion með 150 mg skammti á 1. meðferðardegi og 100 mg viku síðar (á 8. degi), í bæði skiptin gefið í axlarvöðva til að ná fljótt meðferðarþéttni (sjá kafla 5.2). Þriðja skammt skal gefa einum mánuði eftir seinni upphafsskammt. Ráðlagður mánaðarlegur viðhaldsskammtur er 75 mg. Sumum sjúklingum gæti gagnast betur minni eða stærri skammtar á ráðlögðu skammtabili, sem er 25 til 150 mg, allt eftir þolanleika og/eða verkun hjá hverjum sjúklingi. Sjúklingar sem eru í yfirþyngd eða of feitir þurfa hugsanlega skammta í efri mörkunum (sjá kafla 5.2). Á eftir öðrum upphafsskammti er hægt að gefa mánaðarlega viðhaldsskammta í annaðhvort axlarvöðva eða þjövöðva.

Viðhaldsskammtinn má aðlaga mánaðarlega. Þegar slíkar skammtaaðlaganir eru gerðar, ætti að hafa í huga forðalyfseiginleika Xeplion (sjá kafla 5.2), því að full áhrif viðhaldsskammtanna verða hugsanlega ekki ljós fyrr en eftir nokkra mánuði.

Þegar skipt er frá paliperidon forðalyfi til inntöku eða risperidoni til inntöku í Xeplion

Meðferð með Xeplion á að hefja eins og lýst er í byrjun kafla 4.2 hér fyrir framan. Meðan á meðferð með mánaðarlegum viðhaldsskömmtum af Xeplion stendur geta sjúklingar sem áður hafa náð jafnvægi með mismunandi skömmtum af paliperidon forðatöflum náð svipaðri útsetningu fyrir paliperidoni við jafnvægi með stungulyfi. Viðhaldsskammtar af Xeplion sem þarf til að ná svipaðri útsetningu við jafnvægi eru eftirfarandi:

Skammtar af paliperidon forðatöflum og Xeplion sem þarf til að ná svipaðri útsetningu fyrir paliperidoni við jafnvægi í viðhaldsmeðferð	
Fyrri skammtur af paliperidon forðatöflum	Xeplion stungulyf
3 mg daglega	25-50 mg mánaðarlega
6 mg daglega	75 mg mánaðarlega
9 mg daglega	100 mg mánaðarlega
12 mg daglega	150 mg mánaðarlega

Hætta má meðferð með paliperidoni til inntöku eða risperidoni til inntöku, þegar meðferð með Xeplion hefst. Sumir sjúklingar gætu haft hag af því að hætta meðferðinni smám saman. Sumir sjúklingar sem skipta frá háum paliperidon skömmtum (t.d. 9-12 mg daglega) yfir í inndælingar með Xeplion í þjónvöðva geta haft minni plasmaútsetningu fyrstu 6 mánuðina eftir að skipt er. Þess vegna væri annar möguleiki að íhuga að gefa inndælingar í axlarvöðva fyrstu 6 mánuðina.

Þegar skipt er frá langverkandi risperidon stungulyfi í Xeplion

Þegar skipt er frá langverkandi risperidon stungulyfi skal sjúklingur hefja meðferð með Xeplion í stað næstu áætluðu sprautu. Síðan ætti að halda áfram gjöf Xeplion með mánaðar millibili. Ekki er þörf á eins vikna upphafsskömmtnaráætluninni með inndælingar í vöðva (á 1. og 8. degi) eins og lýst er í kafla 4.2 hér fyrir framan. Hjá sjúklingum sem áður hafa náð jafnvægi með mismunandi skömmtum af langverkandi risperidon stungulyfi, er hægt að ná svipaðri útsetningu fyrir paliperidoni við jafnvægi með viðhaldsmeðferð með mánaðarlegum skammti af Xeplion samkvæmt eftirfarandi:

Skammtar af langverkandi risperidon stungulyfi og Xeplion sem þarf til að ná svipaðri útsetningu fyrir paliperidoni við jafnvægi	
Fyrri skammtur af langverkandi risperidon stungulyfi	Xeplion stungulyf
25 mg á tveggja vikna fresti	50 mg mánaðarlega
37,5 mg á tveggja vikna fresti	75 mg mánaðarlega
50 mg á tveggja vikna fresti	100 mg mánaðarlega

Ef meðferð með geðrofslyfjum er hætt, ætti að gera það í samræmi við viðeigandi upplýsingar um ávísun lyfsins. Ef lyfjagjöf með Xeplion er hætt, verður að taka tillit til forðaverkunar þess. Endurmeta skal reglulega þörf sjúklingsins fyrir að halda áfram á þeirri lyfjameðferð sem hann er á við utanstrýtueinkennum.

Ef skammti er sleppt

Komið í veg fyrir að skammti sé sleppt

Mælt er með, að annar byrjunarskammturinn af Xeplion sé gefinn viku eftir fyrsta skammtinn. Til að fyrirbyggja að skammti sé sleppt má gefa sjúklingi annan skammtinn 4 dögum fyrir eða eftir að ein vika er liðin (8. degi). Á sama hátt er mælt með að þriðja og allar sprautur þaðan í frá, eftir upphafsmeðferð, séu gefnar mánaðarlega. Til að fyrirbyggja að mánaðarlegum skammti sé sleppt, má gefa sjúklingum sprautu allt að 7 dögum áður eða eftir að mánuðurinn er liðinn.

Ef áætluð dagsetning fyrir aðra sprautu með Xeplion (8. dagur $\pm$ 4 dagar) gleymist, fer það eftir því hve langur tími hefur liðið frá fyrstu sprautu sjúklings, hvenær mælt er með að byrja meðferð aftur.

Öðrum byrjunarskammti sleppt (< 4 vikur frá fyrstu sprautu)

Ef minna en 4 vikur hafa liðið frá fyrstu sprautu, á að gefa sjúklingnum aðra 100 mg sprautu í axlarvöðva eins fljótt og auðið er. Þriðju Xeplion sprautuna með 75 mg ætti að gefa annaðhvort í axlar- eða þjónvöðva 5 vikum eftir fyrstu sprautu (óháð tímasetningu annarrar sprautunnar). Eftir það ætti að gefa sjúklingum lyfið með venjulegu mánaðar millibili í annaðhvort axlar- eða þjónvöðva, 25 mg til 150 mg eftir því hversu vel sjúklingurinn þolir lyfið og/eða hvernig verkunin er.

Öðrum byrjunarskammti sleppt (4-7 vikur frá fyrstu sprautu)

Ef liðið hafa 4 til 7 vikur frá fyrstu Xeplion sprautu, skal byrja aftur með tveimur 100 mg sprautum á eftirfarandi hátt:

1. gefa lyfið í axlarvöðva eins fljótt og auðið er
2. önnur lyfjagjöf í axlarvöðva viku síðar
3. halda síðan áfram lyfjagjöf með venjulegu mánaðar millibili, í annaðhvort axlar- eða þjónvöðva, 25 mg til 150 mg eftir því hversu vel sjúklingurinn þolir lyfið og/eða hvernig verkunin er.

Öðrum byrjunarskammti sleppt (> 7 vikur frá fyrstu sprautun)

Ef meira en 7 vikur hafa liðið frá fyrstu Xeplion sprautu, skal hefja lyfjagjöf á sama hátt og ráðlagt er við upphaf meðferðar með Xeplion hér að framan.

Mánaðarlegum viðhaldsskammti sleppt (1 mánuður til 6 vikur)

Eftir upphafsmeðferð er ráðlagt að gefa Xeplion mánaðarlega. Ef minna en 6 vikur hafa liðið frá síðustu sprautu, ætti að gefa áður ákvarðaðan skammt eins fljótt og unnt er og eftir það á mánaðar fresti.

Mánaðarlegum viðhaldsskammti sleppt (> 6 vikur til 6 mánuðir)

Ef lengri tími en 6 vikur hefur liðið frá síðustu Xeplion sprautu, er mælt með eftirfarandi:

Sjúklingar í jafnvægi á 25 til 100 mg skammti

1. gefa lyfið í axlarvöðva eins fljótt og unnt er í sama skammti og sjúklingurinn var í jafnvægi á áður
2. lyfið gefið í annað sinn í axlarvöðva (sami skammtur) viku síðar (8. degi)
3. halda síðan áfram lyfjagjöf með venjulegu mánaðar millibili í annaðhvort axlar- eða þjónvöðva, 25 mg til 150 mg eftir því hversu vel sjúklingurinn þolir lyfið og/eða eftir því hvernig verkunin er.

Sjúklingar við stöðugt ástand með 150 mg

1. 100 mg gefin í axlarvöðva eins fljótt og auðið er
2. annar 100 mg skammtur gefinn í axlarvöðva viku síðar (8. degi) með 100 mg skammti
3. halda síðan áfram lyfjagjöf með venjulegu mánaðar millibili, annaðhvort í axlar- eða þjónvöðva, 25 mg til 150 mg eftir því hversu vel sjúklingurinn þolir lyfið og/eða eftir því hvernig verkunin er.

Mánaðarlegum viðhaldsskammti sleppt (> 6 mánuðir)

Ef meira en 6 mánuðir eru liðnir frá síðustu Xeplion sprautu, skal hefja lyfjagjöf eins og ráðlagt er við upphaf meðferðar með Xeplion hér fyrir framan.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Verkun og öryggi hjá öldruðum > 65 ára hefur ekki verið staðfest.

Almennt er mælt með að Xeplion skammtar fyrir aldraða sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi séu þeir sömu og fyrir yngri fullorðna sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Þó gæti verið nauðsynlegt að aðlagða skammta hjá öldruðum sjúklingum vegna hugsanlegrar skertrar nýrnastarfsemi (sjá *Skert nýrnastarfsemi* hér fyrir neðan varðandi skammtaráðleggingar fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi).

Skert nýrnastarfsemi

Xeplion hefur ekki verið rannsakað kerfisbundið hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 50 til < 80 ml/mín.) er ráðlagt að byrja með 100 mg skammt af Xeplion á fyrsta meðferðardegi og 75 mg viku síðar, í bæði skiptin er lyfið gefið í axlarvöðva. Mælt er með 50 mg viðhaldsskammti mánaðarlega en skammtabilið er frá 25 til 100 mg eftir því hversu vel sjúklingurinn þolir lyfið og/eða eftir því hvernig verkunin er.

Ekki er mælt með Xeplion hjá sjúklingum með í meðallagi eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín) (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Samkvæmt reynslu af paliperidoni til inntöku þarf enga skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Þar sem notkun paliperidons hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hefur ekki verið rannsökuð er mælt með að gæta varúðar hjá þeim sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Xeplion hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagiöf

Xeplion er eingöngu ætlað til notkunar í vöðva. Ekki má gefa það með öðrum leiðum. Lyfið á að gefa hægt með inndælingu djúpt í axlar- eða þjónvöðva. Heilbrigðisstarfsfólk skal ávallt gefa lyfið. Lyfið á að gefa í einni inndælingu. Ekki má skipta skammtinum niður í fleiri inndælingar.

Báða byrjunarskammtana, á 1. og 8. degi, verður að gefa í axlarvöðva til þess að ná meðferðarþéttni skjótt (sjá kafla 5.2). Eftir annan upphafsskammtinn má gefa mánaðarlega viðhaldsskammta í annaðhvort axlar- eða þjónvöðva. Íhuga ætti að skipta úr þjónvöðva í axlarvöðva (eða öfugt), verði vart sársauka á stungustaðnum og viðkomandi þolir óþægindin illa (sjá kafla 4.8). Einnig er mælt með að skipta á milli vinstri og hægri hliðar (sjá hér fyrir neðan).

Varðandi leiðbeiningar um notkun og meðferð Xeplion, sjá í fylgiseðlinum (upplýsingar ætlaðar læknum og heilbrigðisstarfsfólki).

Lyfjagiöf í axlarvöðva

Nálarstærð, sem mælt er með við gjöf byrjunar- og viðhaldsskammta af Xeplion, fer eftir þyngd sjúklings. Fyrir þá sem eru ≥ 90 kg er mælt með 1½ tommu, 22 gauge nál (38,1 mm x 0,72 mm). Fyrir þá sem eru < 90 kg er mælt með 1 tommu, 23 gauge nál (25,4 mm x 0,64 mm). Þegar lyfið er gefið í axlarvöðva á að gefa það til skiptis í vinstri og hægri axlarvöðva.

Lyfjagiöf í þjónvöðva

Fyrir gjöf Xeplion í þjónvöðva er mælt er með 1½ tommu, 22 gauge nál (38,1 mm x 0,72 mm). Lyfið á að gefa í efri-ytri fjórðung þjónvöðva (rasskinnar). Þegar lyfið er gefið í þjónvöðva á að gefa það til skiptis í hægri og vinstri þjónvöðva.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, risperidoni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Notkun hjá sjúklingum, sem eru í bráðu æsingarástandi eða í alvarlegu geðrofsástandi

Ekki á að nota Xeplion til meðhöndlunar við bráðum æsingi eða alvarlegu geðrofsástandi, þegar þörf er á að slá tafarlaust á einkenni.

QT-bil

Gæta ætti varúðar, þegar paliperidoni er ávísað á sjúklinga með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm eða fjölskyldusögu um QT-lengingu og ef lyfinu er ávísað til samhliða notkunar með öðrum lyfjum sem talið er að geti lengt QT-bilið.

Illkynja sefunarheilkenni

Illkynja sefunarheilkenni, sem einkennist af ofurhita, vöðvastirðleika, ójafnvægi í ósjálfráða taugakerfinu, breytingu á meðvitund og hækkaðri sermispéttni kreatínkínasa, hefur komið fram í tengslum við paliperidon. Önnur klínísk einkenni geta verið vöðvarauðamiga (rákvöðvalýsa) og bráð nýrnabilun. Fáir sjúklingur einkenni, sem benda til illkynja sefunarheilkennis, skal hætta meðferð með paliperidoni.

Síðkomin hreyfitruflun/utanstrýtueinkenni

Lyf sem blokkar dópamínviðtaka hafa verið tengd virkjun síðkominnar hreyfitruflunar sem einkennist af taktföstum, ósjálfráðum hreyfingum, einkum í tungu og/eða í andliti. Komi fram merki eða einkenni um síðkomna hreyfitruflun skal íhuga að hætta meðferð með öllum geðrofslyfjum, þ.m.t. paliperidoni.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá bæði geðörvunarlyf (t.d. metýlfenidat) og paliperidon samhliða, vegna þess að utanstrýtueinkenni gætu komið fram þegar skömmtum annars eða beggja lyfja er breytt. Þegar notkun geðörvunarlyfs er hætt er mælt með að minnka skammta smám saman (sjá kafla 4.5).

Hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð og kyrningaleysi

Greint hefur verið frá tilvikum hvítfrumnafæðar, daufkyrningafæðar og kyrningaleysi við notkun Xeplion. Greint hefur verið frá örfáum tilvikum kyrningaleysis (< 1/10.000 sjúklingar) við eftirlit eftir markaðssetningu lyfsins. Á fyrstu mánuðum meðferðar skal fylgjast með sjúklingum með sögu um klínískt mikilvæga hvítfrumnafæð eða hvítfrumnafæð/daufkyrningafæð af völdum lyfja og íhuga skal stöðvun meðferðar með Xeplion við fyrstu vísbendingu um klínískt marktæka fækkun hvítfrumna, ef aðrir orsakabættir eru ekki til staðar. Fylgjast skal náið með sjúklingum með klínískt mikilvæga daufkyrningafæð, með tilliti til hita eða annarra einkenna eða vísbendinga um sýkingu og hefja skjótt meðferð ef slík einkenni eða vísbendingar koma fram. Stöðva skal notkun Xeplion og fylgjast með hvítfrumnafjölda hjá sjúklingum með alvarlega daufkyrningafæð (heildarfjöldi daufkyrninga < $1 \times 10^9/l$), þangað til hvítfrumnafjöldi er orðinn eðlilegur á ný.

Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur í mjög fáum tilvikum verið greint frá bráðafnæmisviðbrögðum hjá sjúklingum sem hafa áður þolað risperidon til inntöku eða paliperidon til inntöku (sjá kafla 4.1 og 4.8).

Hætta skal notkun Xeplion ef ofnæmi kemur fram, hefja stuðningsmeðferð eins og klínískt á við og fylgjast með sjúklingnum þar til einkenni hjaðna (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Blóðsykurshækkun og sykursýki

Við meðferð með paliperidoni hefur verið greint frá tilvikum blóðsykurshækkunar, sykursýki og versunar sykursýki sem þegar var til staðar, þ.m.t. sykursýkisda og ketónblóðsýring. Mælt er með viðeigandi klínískri eftirfylgni í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð við geðrofi. Fylgjast skal með sjúklingum á meðferð með Xeplion með tilliti til blóðsykurshækkunar (t.d. ofþorsta, óeðlilega mikilla þvagláta, mikillar matarlystar og máttleysis). Fylgjast skal reglulega með sjúklingum með sykursýki með tilliti til versunar á stjórnun glúkósa.

Þyngdaraukning

Greint hefur verið frá verulegri þyngdaraukningu við notkun Xeplion. Fylgjast skal reglulega með þyngd.

Sjúklingar með prolaktínháð æxli

Vefræktunarrannsóknir gefa til kynna, að frumuvöxtur í brjóstæxlum manna kunni að örvast af prolaktíni. Þótt ekki hafi verið sýnt fram á tengingu við geðrofslyfjameðferð í klínískum og faraldsfræðilegum rannsóknum er ráðlagt að gæta varúðar hjá sjúklingum með sjúkrasögu sem kemur þessu við. Gæta skal varúðar við notkun paliperidons hjá sjúklingum sem eru fyrir með æxli sem geta verið prolaktínháð.

Stöðubundinn lágþrýstingur

Hjá sumum sjúklingum getur paliperidon valdið stöðubundnum lágþrýstingi vegna alfa-blokkandi verkunar þess.

Á grundvelli sameinaðra upplýsinga úr þeim þremur 6 vikna samanburðarrannsóknum, sem gerðar hafa verið með föstum skömmtum af paliperidon forðatöflum (3, 6, 9 og 12 mg), var greint frá stöðubundnum lágþrýstingi hjá 2,5% þeirra sem fengu meðferð með paliperidon til inntöku samanborið við 0,8% þeirra sem fengu lyfleysu. Nota skal Xeplion með varúð hjá sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm (t.d. hjartabilun, hjartadrep eða blóðþurrð í hjartavöðva, leiðsluflunarir), heilaæðasjúkdóm eða ef ástand sjúklings eykur hættu á lágþrýstingi (t.d. vessaþurrð og skert blóðrúmmál).

Flog

Nota ætti Xeplion með varúð hjá sjúklingum með sögu um flog eða annað ástand sem getur hugsanlega lækkað krampaþröskuld.

Skert nýrnastarfsemi

Plasmaþéttni paliperidons er meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og því er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi. Ekki er mælt með Xeplion hjá sjúklingum með í meðallagi eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um sjúklinga með alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child Pugh flokkur C). Gæta skal varúðar ef paliperidon er notað handa slíkum sjúklingum.

Aldraðir sjúklingar með vitglöp

Xeplion hefur ekki verið rannsakað hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp. Xeplion ætti að nota með varúð hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp sem eru með áhættuþætti fyrir heilaáfalli.

Reynsla af notkun risperidons sem vísað er í hér fyrir aftan á einnig við um paliperidon.

Heildardánartíðni

Í safngreiningu á 17 klínískum samanburðarrannsóknum voru aldraðir sjúklingar með vitglöp, sem voru á meðferð með öðrum óhefðbundnum geðrofslyfjum, þ.m.t. risperidoni, aripiprazoli, olanzapini og quetiapini, í meiri hættu á dauðsfalli samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Dánartíðni var 4% meðal þeirra sem fengu risperidon en 3,1% meðal þeirra sem fengu lyfleysu.

Aukaverkanir á heilaæðar

Hjá sjúklingum með vitglöp hefur komið fram um það bil þrefalt meiri hættu á aukaverkunum á heilaæðar í slembuðum, klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, í tengslum við sum óhefðbundin geðrofslyf, þ.m.t. risperidon, aripiprazol og olanzapin. Orsakir þessarar auknu hættu eru ekki þekktar.

Parkinsonsveiki og Lewy body-vitglöp

Læknar eiga að vega áhættu á móti ávinningi, þegar þeir ávísa Xeplion á sjúklinga með parkinsonsveiki eða Lewy body-vitglöp, vegna þess að báðir þessir hópar kunna að vera í meiri hættu að fá illkynja sefunarheilkenni, auk þess að vera næmari fyrir geðrofslyfjum. Vísbendingar um aukið næmi geta verið rugl, skert meðvitund og jafnvægistruflun með þeim afleiðingum að viðkomandi dettur oft, auk utanstrýmueinkenna.

Sístaða reðurs

Greint hefur verið frá því að geðrofslyf (m.a. risperidon), sem blokkar α -adrenvirkni, geti valdið sístöðu reðurs. Við eftirlit eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá sístöðu reðurs við notkun paliperidons til inntöku, sem er virkt umbrotsefni risperidons. Upplýsa skal sjúklinga um að leita tafarlaust til læknis ef sístaða reðurs hefur ekki gengið til baka innan 4 klukkustunda.

Stjórnun líkamshita

Geðrofslyf hafa verið tengd röskun á hæfni líkamans til að lækka líkamshita. Mælt er með viðeigandi varúð þegar Xeplion er ávísað sjúklingum sem gætu verið í aðstæðum sem stuðlað geta að hækkun líkamshita, t.d. mikil líkamspjálfun, dvöl í miklum hita, samhliða notkun andkólnvirkra lyfja eða vessaþurrð.

Bláæðasegarek

Greint hefur verið frá tilvikum bláæðasegareks í tengslum við notkun geðrofslyfja. Þar sem sjúklingar, sem eru meðhöndlaðir með geðrofslyfjum, hafa oft áunna áhættuþætti fyrir bláæðasegareki skal greina alla mögulega áhættuþætti bláæðasegareks fyrir meðferð og meðan á meðferð með Xeplion stendur og grípa til fyrirbyggjandi aðgerða.

Ógleðistillandi áhrif

Í forklínískum rannsóknum á paliperidoni komu fram ógleðistillandi áhrif. Komi slík áhrif fyrir hjá mönnum geta þau dulið einkenni ofskömmtnar sumra lyfja auk þess sem þau geta dulið ástand á borð við teppu í meltingarvegi, Reyes heilkenni og heilaæxli.

Lyfjainngjöf

Gæta skal varúðar við gjöf Xeplion svo að lyfinu verði ekki fyrir slysi dælt í æð.

Heilkenni spennuleysis í lithimnu í aðgerð (Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS))

Heilkenni spennuleysis í lithimnu (IFIS) hefur komið fram við dreraðgerðir hjá sjúklingum á meðferð með lyfjum með alfa 1a-adrenblokkandi áhrif, eins og Xeplion (sjá kafla 4.8).

IFIS getur aukið hættu á fylgikvillum í auga meðan á skurðaðgerð stendur og eftir að henni lýkur. Ef notuð eru lyf með alfa 1a-adrenblokkandi áhrif eða slík lyf hafa einhvern tímann verið notuð á að láta augnskurðlækninn vita um það áður en aðgerðin fer fram. Hugsanlegur ávinningur af stöðvun alfa 1-blokkandi meðferðar áður en dreraðgerð fer fram hefur ekki verið staðfestur og meta verður hann gegn áhættu af stöðvun geðrofsmeðferðar.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Mælt er með að varúðar sé gætt þegar Xeplion er ávísað til samhliða notkunar með lyfjum sem vitað er að geta lengt QT-bil, t.d. lyfjum við hjartsláttartruflunum í flokki IA (t.d. kínidín, dísópyramíð) og lyfjum við hjartsláttartruflunum í flokki III (t.d. amiodaron, sotalol), sumum andhistamínlyfjum, sumum geðrofslyfjum og sumum malaríulyfjum (t.d. meflokin). Þessi listi er leiðbeinandi en ekki tæmandi.

Hugsanleg áhrif Xeplion á önnur lyf

Ekki er búist við því að paliperidon hafi klínískt mikilvægar lyfjahvarfamilliverkanir við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli cýtókróm P 450 ísóensíma.

Í ljósi þess að paliperidon hefur fyrst og fremst áhrif á miðtaugakerfið (sjá kafla 4.8), skal nota Xeplion með varúð samhliða öðrum lyfjum sem hafa áhrif á miðtaugakerfið, t.d. kvíðastillandi lyfjum, flestum geðrofslyfjum, svefnlyfjum, ópiötum o.s.frv., sem og samhliða áfengi.

Paliperidon getur unnið gegn áhrifum levodopa og annarra dópamínörva. Ef samhliða notkun þessara lyfja er talin nauðsynleg, einkum þegar um er að ræða lokastig parkinsonsveiki, skal ávísa minnsta virka skammti hvers lyfs.

Vegna þess að paliperidon getur valdið stöðubundnum lágþrýstingi (sjá kafla 4.4) geta samlegðaráhrif komið fram þegar Xeplion er notað samhliða öðrum lyfjum sem geta haft þessi áhrif, t.d. öðrum geðrofslyfjum og þríhringlaga þunglyndislyfjum.

Mælt er með að varúðar sé gætt ef paliperidon er notað samhliða öðrum lyfjum sem vitað er að lækka krampaþröskuldinn (t.d. fenotiazín eða butyrofenon, clozapín, þríhringlaga þunglyndislyf eða serótónín-endurupptöku-hemla (SSRI), tramadol, meflokin o.s.frv.).

Samhliða gjöf paliperidon forðataflna (12 mg einu sinni á sólarhring) og divalproex natríum forðataflna (500 mg til 2.000 mg einu sinni á sólarhring) hafði engin áhrif á lyfjahvörf valproats við jafnvægi.

Engin rannsókn hefur farið fram á milliverkun Xeplion og litíums, hins vegar er ólíklegt að milliverkanir við lyfjahvörf muni eiga sér stað.

Hugsanleg áhrif annarra lyfja á Xeplion

In vitro rannsóknir benda til þess að CYP2D6 og CYP3A4 kunni að eiga óverulegan þátt í umbrotum paliperidons en hvorki *in vitro* né *in vivo* vísbendingar eru um að þessi ísóensím gegni mikilvægu hlutverki í umbroti paliperidons. Samhliða gjöf paliperidons til inntöku og paroxetins, sem er öflugur hemill CYP2D6, leiddi ekki í ljós nein marktæk áhrif á lyfjahvörf paliperidons.

Við samhliða gjöf paliperidon forðalyfs til inntöku einu sinni á dag og karbamazepíns 200 mg tvisvar á dag varð u.þ.b. 37% lækkun á meðaltali C_{max} við jafnvægi og AUC fyrir paliperidon. Þessi lækkun er að miklu leyti vegna 35% aukningar á úthreinsun paliperidons um nýru sem er líklega afleiðing þess að karbamazepín örvar P-gp í nýrum. Minni háttar minnkun á magni virks efnis sem skilst óbreytt út í þvagi bendir til þess að samhliða gjöf karbamazepíns hafi lítil áhrif á CYP umbrot og aðgengi paliperidons. Meiri lækkun gæti orðið á plasmabéttni paliperidons með stærri skömmtum karbamazepíns. Við upphaf karbamazepínmeðferðar skal endurmeta skammta Xeplion og auka ef þörf er á. Hins vegar skal, þegar meðferð með karbamazepíni er hætt, endurmeta Xeplion skammt og minnka ef þörf er á.

Samhliða gjöf staks skammts af paliperidon forðatöflu 12 mg og divalproex natríum forðatöflum (tvær 500 mg töflur einu sinni á sólarhring) jók C_{max} - og AUC-gildi paliperidons um u.þ.b. 50%, líklega vegna aukins frásogs eftir inntöku. Þar sem engin áhrif voru merkanleg á almenna úthreinsun er ekki

búist við klínískt marktækri milliverkun milli divalproex natríum forðataflna og Xeplion sem gefið er í vöðva. Þessi milliverkun hefur ekki verið rannsökuð með Xeplion.

Samhliða notkun Xeplion og risperidons eða paliperidons til inntöku

Gæta skal varúðar við notkun Xeplion samhliða risperidoni eða paliperidoni til inntöku til lengri tíma, sökum þess að paliperidon er aðal virka umbrotsefni risperidons. Takmarkaðar öryggisupplýsingar liggja fyrir varðandi samhliða notkun Xeplion og annarra geðrofslyfja.

Notkun Xeplion samhliða geðörvunarlyfjum

Samhliðanotkun geðörvunarlyfja (t.d. metýlfenidats) með paliperidoni getur leitt til utanstrýtueinkenna ef annarri eða báðum meðferðum er breytt (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engin fullnægjandi gögn eru til um notkun paliperidons á meðgöngu. Paliperidon palmitat gefið í vöðva og inntaka paliperidons olli ekki fösturskemmdum í dýrarannsóknunum en annars konar eiturverkanir á æxlun komu fram (sjá kafla 5.3). Nýburar sem útsettir voru fyrir paliperidoni síðustu þrjá mánuði meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir m.a. utanstrýtu- og/eða fráhvarfseinkenni sem geta verið misalvarleg og geta varað mislengi eftir fæðingu. Greint hefur verið frá óróleika, ofstælingu, minnkaðri vöðvaspennu, skjálfta, svefndrunga, andnað eða fæðsluröskun (feeding disorder). Því skal fylgjast náið með nýburum. Ekki skal nota Xeplion á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Paliperidon skilst út í brjóstamjólk í það miklum mæli að líklegt er að það hafi áhrif á brjóstmylking ef konur, sem hafa barn á brjósti, nota ráðlagða skammta lyfsins. Konur, sem hafa barn á brjósti, eiga ekki að nota Xeplion.

Frjósemi

Engin þýðingarmikil áhrif komu fram í forklínískum rannsóknum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Paliperidon getur haft væg til í meðallagi mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna hugsanlegra áhrifa á taugakerfi og sjón, eins og slæving, svefnhöfgi, yfirlið, óskýr sjón (sjá kafla 4.8). Því skal ráðleggja sjúklingum að stunda hvorki akstur né notkun véla fyrr en vitað er hvaða áhrif Xeplion hefur á þá.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanir, sem greint var frá í klínískum rannsóknum, voru svefnleysi, höfuðverkur, kvíði, sýking í efri hluta öndunarvegna, viðbrögð á stungustað, parkinsonsheilkenni, þyngdaraukning, hvíldaróþol, æsingur, slæving/svefnhöfgi, ógleði, hægðatregða, sundl, verkir frá stoðvef og stoðkerfi, hraðsláttur, skjálfti, kviðverkir, uppköst, niðurgangur, þreyta og vöðvaspennutruflun. Af þessum aukaverkunum virtust hvíldaróþol og slæving/svefnhöfgi tengjast skömmtum.

Listi yfir aukaverkanir settur upp í töflu

Eftirfarandi eru allar aukaverkanir sem greint var frá við notkun paliperidons, flokkaðar eftir tíðni sem áætluð var á grundvelli klínískra rannsókna með paliperidon palmitati. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: *mjög algengar* ($\geq 1/10$), *algengar* ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), *sjaldgæfar* ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), *mjög sjaldgæfar* ($\geq 1/10.000$ til $1/1.000$), *koma örsjaldan fyrir* ($< 1/10.000$) og *tíðni ekki þekkt* (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Líffærakerfi	Aukaverkanir				
	Tíðni				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt ^a
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		sýking í efri hluta öndunarvegna, þvagfærasýking, influensa	lungnabólga, berkjubólga, sýking í öndunarvegi, skútabólga, blöðrubólga, sýking í eyra, sýking í hálskirtlum, naglsveppur, húðbeðsbólga, ígerð undir húð	sýking í auga, mauraðubólga (acarodermatitis)	
Blóð og eitlar			fækkun hvítra blóðfrumna, blóðleysi	daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, fjölgun eósinfíkla	kyrningaleysi
Ónæmiskerfi			ofnæmi		bráðafnæmisviðbrögð
Innkirtlar		prólaktínhækkun í blóði ^b		óviðeigandi seyting þvagstemma, glúkósi í þvagi	
Efnaskipti og næring		blóðsykurshækkun, þyngdaraukning, þyngdartap, minnkuð matarlyst	sykursýki ^d , of mikið insúlín í blóði, aukin matarlyst, lystarleysi, þríglýseríðahækkun í blóði, kólesterólhækkun í blóði	ketónblóðsýring vegna sykursýki, blóðsykurs-lækkun, ofþorsti	vatnseitrun
Geðræn vandamál	svefnleysi ^c	æsingur, þunglyndi, kvíði	svefntruflanir, geðhæð, minnkuð kynhvöt, taugaveiklun, martröð	geðstjarfi, ringlunarastand, svefnganga, tilfinningadoði, fullnæging næst ekki	átröskun í svefni
Taugakerfi		Parkinsons-heilkenni ^c , hvíldaróþol ^c , slæving/svefnhöfði, vöðvaspennu-truflun ^c , sundl, hreyfitruflun ^c , skjálfti, höfuðverkur	síðkomin hreyfitruflun, yfirlið, skynhreyfiofyrirgengi, stöðubundið sundl, athyglisruflanir, tormæli, bragðskynstruflun, snertiskynsminnkun, breytt húðskyn	illkynja sefunar-heilkenni, blóðþurrð í heila, engin svörun við áreiti, meðvitundarleysi, skert meðvitund, krampar ^c , jafnvægistruflun, skortur á samþæfingu, höfuðtin	sykursýkisá
Augu			óskýr sjón, tárubólga, augnþurrkur	gláka, truflun á augnhreyfingum, augu ranghvolfast, ljósfælni, aukin tárasyting, blóðsókni í auga	heilkenni spennuleysis í lithimnu (í aðgerð)
Eyru og vöndurhús			svimi, eyrnasúð, eyrnaveiklun		

Hjarta		hraðsláttur	gáttasleglarof, leiðnitruflanir, QT-lenging á hjartalínuriti, heilkenni stöðubundins hraðsláttar, hægsláttur, óeðlilegt hjartalínurit, hjartsláttarónot	gáttatíf, gúlssláttarglöp (sinus arrhythmia)	
Æðar		háþrýstingur	lágþrýstingur, stöðubundinn lágþrýstingur	lungnablóðrek, segamyndun í bláæðum, andlitsroði	blóðþurrð
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		hósti, nefstífla	andnauð, verkir í koki og barka, blóðnasir	kæfisvefn, blóðsókn í lungum (pulmonary congestion), teppa í öndunarvegi, brakhljóð við lungnahlustun, hvæsandi öndun	oföndun, lungnabólga vegna ásvelgingar, raddtruflun
Meltingarfæri		kviðverkir, uppköst, ógleði, hægðatregða, niðurgangur, meltingartruflanir, tannverkur	ópægindi í kvið, maga- og garnabólga, kyngingartregða, munnþurrkur, vindgangur	brísbólga, þrengingar í þörmum, bólgin tunga, hægðaleki, hægðakökkur í endaparmi, varaþroti	garnastífla
Lifur og gall		aukning transamínasa	hækkun gamma-glutamyltransferasa, hækkun lifrarensíma		gula
Húð og undirhúð			ofsakláði, kláði, útbrot, hárlós, exem, húðþurrkur, hörundsroði, þrymlabólur	lyfjaútbrot, siggmein, flösuexem, flasa	Stevens-Johnson heilkenni/ húðþekjudrepslos, ofnæmisbjúgur, litabreytingar í húð
Stoðkerfi og bandvefur		verkir frá stoðvef og stoðkerfi, bakverkur, liðverkir	hækkun kreatín-kínasa í blóði, vöðvakrampar, stirðleiki í liðum, vöðvamáttleysi	rákvöðvalýsa, liðbólga	óeðlileg líkamsstaða
Nýru og þvagfæri			þvagleki, tíð þvaglát, þvagtregða	þvagteppa	
Meðganga, sængurlega og burðarmál					heilkenni lyfjafráhrvarfs hjá nýburum (sjá kafla 4.6)
Æxlunarfæri og brjóst		tíðateppa	ristruflanir, sáðlátsröskun, tíðatruflanir ^e , brjóstastækkun hjá körlum, mjólkurflæði, kynlífstruflun, verkur í brjóstum	sístaða reðurs, óþægindi í brjóstum, blóðsókn til brjósta (breast engorgement), brjóstastækkun, útferð frá leggöngum	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		sótthiti, þróttleysi, þreyta, viðbrögð á stungustað	andlitsbjúgur, búgur ^e , hækkaður líkamshiti, óeðlilegt göngulag, brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, lasleiki, herslismyndun	lágur líkamshiti, kuldahrollur, þorsti, heilkenni lyfjafráhrvarfs, ígerð á stungustað, húðbeðsbólga á stungustað, blaðra á stungustað, margúll á stungustað	lækkaður líkamshiti, drep á stungustað, sár á stungustað

Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			fall		
---	--	--	------	--	--

- ^a Tíðni aukaverkana er skilgreind sem „ekki þekkt“ því þær komu ekki fram í klínískum rannsóknum með paliperidon palmitati. Þær eiga annaðhvort rætur að rekja til stakra aukaverkanatilkynninga eftir markaðssetningu og ekki er hægt að meta tíðni eða úr klínískum rannsóknum á risperidoni (öllum lyfjaformum) eða paliperidoni til inntöku og/eða tilkynningum eftir markaðssetningu.
- ^b Sjá upplýsingar í „Prólaktínhækkun í blóði“ hér á eftir.
- ^c Sjá upplýsingar í „Utanstrýtueinkenni“ hér á eftir.
- ^d Í klínískum rannsóknum með lyfleysu var greint frá sykursýki hjá 0,32% þátttakenda á meðferð með Xeplion samanborið við 0,39% í lyfleysuhópnum. Heildartíðni tilvika í öllum klínískum rannsóknum var 0,65% meðal allra þátttakenda sem meðhöndlaðir voru með Xeplion.
- ^e **Svefnleysi felur í sér:** erfiðleika við að festa svefn, uppvöknun að næturlagi og erfiðleika með að festa svefn aftur (middle insomnia). **Krampar fela í sér:** krampaflog. **Bjúgur felur í sér:** útbreiddan bjúg, bjúg á útlimum, potbjúg. **Tíðatruflanir fela í sér:** tíðaseinkun, óreglulegar tíðir, fátíðir.

Aukaverkanir sem hafa komið fram við notkun risperidon lyfjaforma

Paliperidon er virkt umbrotsefni risperidons og því eiga aukaverkanir þessara efnasambanda (þ.m.t. bæði lyfjaform til inntöku og inndælingar) við um bæði efnasamböndin.

Lýsing á ýmsum aukaverkunum

Bráðaofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá bráðaofnæmisviðbrögðum eftir inndælingu með Xeplion hjá sjúklingum sem höfðu áður þolað risperidon eða paliperidon til inntöku (sjá kafla 4.4).

Verkun á stungustað

Algengasta aukaverkun á stungustað, sem greint var frá, var sársauki. Flestar þessar aukaverkanir voru sagðar vera vægar til í meðallagi alvarlegar. Í öllum 2. og 3. stigs rannsóknum með Xeplion kom fram í mati sjúklinga á sársauka á stungustað, sem byggt var á sjónrænum mælikvarða, að með tímanum höfðu þeir tilhneigingu til að meta sjaldnar að þeir fyndu fyrir sársauka og að hann væri minni. Inndæling í axlarvöðva þótti lítillega sárari en í þjóvöðva. Önnur viðbrögð á stungustað voru í flestum tilvikum vægari og voru m.a. hersli (algengt), kláði (sjaldgæft) og hnúðar (mjög sjaldgæft).

Utanstrýtueinkenni

Utanstrýtueinkenni náðu til sameinaðrar greiningar á eftirtöldu: Parkinsonsheilkenni (felur í sér mikla munnvatnsframleiðslu, stífleika í stoðkerfi, parkinsonsheilkenni, slef, vélrænan stirðleika í hreyfingum (cogwheel rigidity), hægir hreyfingar, vanhreyfni, stífar andlitshreyfingar, vöðvaspennu, hreyfitregðu, hnakkastífleika, vöðvastirðleika, parkinsonsgöngulag, óeðlilegt „glabellar“ viðbragð, parkinsons-hvildarskjálfta), hvíldaróþol (felur í sér hvíldaróþol, eirðarleysi, ofhreyfni og fótaóeirð), hreyfitruflun (hreyfitruflun, vöðvakippir, fettur og brettur (choreoathetosis), slinkur (athetosis) og kippaflog (myoclonus)), vöðvaspennutruflun (felur í sér vöðvaspennutruflun, ofstælingu, hallinsvíra (torticollis), ósjálfráðan samdrátt vöðva, vöðvakreppu, hvarmakrampa, augnknattahreyfingar (oculogyration), lömum í tungu, krampa í andliti, raddbandakrampa, vöðvaherping (myotonia), fettikrampa (opisthotonus), krampa í munnkoki, hliðarsveigju á hrygg (pleurothotonus), krampa í tungu og kjálkastjarfa) og skjálfta. Athuga skal að talin eru með fleiri einkenni sem ekki endilega eiga sér rætur í utanstrýturöskunum.

Þyngdaraukning

Í 13 vikna rannsókn, þar sem notaður var 150 mg byrjunarskammtur, benti hlutfall sjúklinga, sem þyngdist óeðlilega mikið $\geq 7\%$, til þess að fylgni væri við skammta, með 5% tíðni í lyfleysuhópnum samanborið við 6%, 8% og 13% í 25 mg, 100 mg og 150 mg Xeplion hópnum, talið í sömu röð

Á 33 vikna opnu innleiðingar-/viðhaldstímabili í langtímarannsókn á forvörn gegn bakslagi, uppfylltu 12% sjúklinga í Xeplion-meðferðarhópnum þessi viðmið (þyngdaraukning $\geq 7\%$ frá tvíblinda

tímabilinu að endapunkti). Meðalbreyting (staðalfrávik) þyngdar frá grunnlínu opna tímabilsins var +0,7 (4,79) kg.

Prólaktínhækkun í blóði

Í klínískum rannsóknum hækkaði miðgildi sermispéttni prolaktíns hjá sjúklingum af báðum kynjum sem fengu Xeplion. Greint var frá aukaverkunum sem geta bent til hækkunar á prolaktíngildum (t.d. tíðateppa, mjólkurflæði, truflun á tíðablæðingum, brjóstastækkun hjá karlmönnum) hjá samtals < 1% sjúklinga.

Áhrif sem tengjast lyfjaflokki

Lenging QT-bils, sleglatakttruflanir (sleglatif, sleglahraðsláttur), skyndilegur dauði af óþekktri orsök, hjartastopp og *torsade de pointes* getur komið fyrir í tengslum við geðrofslyf.

Greint hefur verið frá tilvikum bláæðasegareks, m.a. tilvikum lungnablóðreks og tilvikum segamyndunar í djúpæðum, í tengslum við geðrofslyf (tíðni er ekki þekkt).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Almennt gildir að einkenni sem búast má við eru þau sem koma fram vegna óhóflegra lyfhrifa paliperidons, sem eru þekkt, þ.e. syfja og slæving, hraðsláttur og lághrýstingur, lenging QT-bils og utanstrýtueinkenni. Greint hefur verið frá *torsade de pointes* og sleglatifi í tengslum við inntöku of stórs skammts af paliperidoni. Við bráðaofskömmun skal hafa í huga möguleikann á að um mörg lyf getur verið að ræða.

Meðhöndlun

Þegar lagt er mat á meðferðarþörf og bata skal haft í huga forðaverkun lyfsins og að helmingunartími paliperidons er langur. Ekkert sértækt mótefni er til við paliperidoni. Beita skal almennum stuðningsúræðum. Tryggja skal að öndunarvegur séu opin og halda honum opnum og tryggja skal nægilegt súrefni og öndun.

Tafarlaust skal hefja eftirlit með hjarta og æðakerfi, þ.m.t. sívöktun hjartalínurits með tilliti til hugsanlegra hjartsláttartruflana. Veita skal meðferð við blóðþrýstingslækkun og blóðrásarbilun með viðeigandi hætti, t.d. með gjöf vökva í bláæð og/eða með adrenvirkum lyfjum. Komi fram alvarleg utanstrýtueinkenni skal gefa andkólinvirk lyf. Fylgjast skal náið með sjúklingnum þar til hann hefur náð fullum bata.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, önnur geðrofslyf, ATC-flokkur: N05AX13.

Xeplion inniheldur blöndu af (+) og (-) handhverfum paliperidons.

Verkunarháttur

Paliperidon er sértækur blokki á áhrif mónóamína og verkunarháttur þess er frábrugðinn verkunarhætti hefðbundinna sefandi lyfja. Paliperidon binst kröftuglega við serótónínvirka 5-HT₂ og dópamínvirka D₂-viðtaka. Paliperidon blokkar einnig alfa 1-adrenvirka viðtaka og blokkar í minna mæli H₁-histamínvirka viðtaka og alfa 2-adrenvirka viðtaka. Lyfhrif (+) og (-) handhverfa paliperidons eru eigindlega og meginlega svipuð.

Paliperidon binst ekki kólínvirkum viðtökum. Enda þótt paliperidon sé kröftugur D₂-blokki, sem talið er að slái á jákvæð einkenni geðklofa, veldur það minni dástjarfa og dregur í minna mæli úr hreyfigetu en hefðbundin geðrofslyf. Vera má að yfirgnæfandi blokkun á verkun serótóníns í miðtaugakerfi dragi úr tilhneigingu paliperidons til að valda utanstrýtuaukaverkunum

Verkun

Bráðameðferð við geðklofa

Sýnt var fram á verkun Xeplion til bráðameðferðar við geðklofa í fjórum tvíblindum, slembiröðuðum skammtíma, samanburðarránsóknum (einni 9 vikna og þremur 13 vikna) með lyfleysu og með föstum skömmtum hjá fullorðnum legudeildarsjúklingum í bráðu bakslagi sem uppfylltu DSM-IV skilmerki geðklofa. Föstu skammtarnir af Xeplion í þessum ránsóknum voru gefnir á 1. 8. og 36. degi í 9 vikna ránsókninni og auk þess á 64. degi í 13 vikna ránsóknunum. Engin viðbótar lyf til inntöku þurfti við bráðameðferð við geðklofa með Xeplion. Fyrsti endapunktur verkunar var skilgreindur sem minnkað heildarskor á PANSS-mælikvarðanum á jákvæð og neikvæð einkenni geðklofa (Positive and Negative Syndrome Scale), eins og fram kemur í töflunni hér á eftir. PANSS er gildaður, margliða listi, sem samanstendur af fimm þáttum, til að meta jákvæð einkenni, neikvæð einkenni, óskipulega hugsun, óstjórnlega fjandsemi/æsing og kvíða/þunglyndi. Virkni var metin með PSP-mælikvarðanum (Personal and Social Performance). PSP-mælikvarðinn er gildaður spurningalisti sem heilbrigðisstarfsfólk fyllir út og mælir persónulega og félagslega færni á fjórum sviðum: Félagslega gagnlegar athafnir (vinna og nám), persónuleg og félagsleg tengsl, sjálfsútvinnun og truflandi og fjandsamleg hegðun.

Í 13 vikna ránsókn (n = 636), þar sem bornir voru saman þrír fastir skammtar af Xeplion (byrjað með 150 mg inndælingu í axlarvöðva, síðan þrjár inndælingar í rass- eða axlarvöðva með 25 mg/4 vikur, 100 mg/4 vikur eða 150 mg/4 vikur) við lyfleysu, reyndust allir þrír skammtarnir af Xeplion hafa yfirburði með tilliti til bata miðað við heildarstig á PANSS mælikvarða. Í þessari ránsókn sýndu hóparnir með 100 mg/4 vikur og 150 mg/4 vikur tölfræðilega yfirburði miðað við PSP-skor samanborið við lyfleysu, en það gildi hins vegar ekki um hópinn með 25 mg/4 vikur. Þessar niðurstöður styðja að verkun sé allan meðferðartímann og bata samkvæmt PANSS og komu í ljós þegar á 4. degi og með marktækum mun á 8. degi samanborið við lyfleysu í hópnum með 25 mg og 150 mg af Xeplion.

Niðurstöður úr öðrum ránsóknum gáfu tölfræðilega marktækar niðurstöður Xeplion í hag, nema hvað varðar 50 mg skammt í einni ránsókn, (sjá töflu hér að neðan).

Heildarskor á PANSS-mælikvarðanum (positive and negative syndrome scale for schizophrenia) - Breyting frá grunnildi til endapunkts, sem var síðasta mat sem fór fram, fyrir ránsóknirnar R092670-SCH-201, R092670-SCH-3003, R092670-PSY-3004 og R092670-PSY-3007: Aðalverkunargreining					
	Lyfleysa	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Miðgildi grunnlínu (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Miðgildi breytinga (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P-gildi (samanborið við lyfleysu)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Miðgildi grunnlínu (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Miðgildi breytinga (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P-gildi (samanborið við lyfleysu)	--		0,193	0,019	--

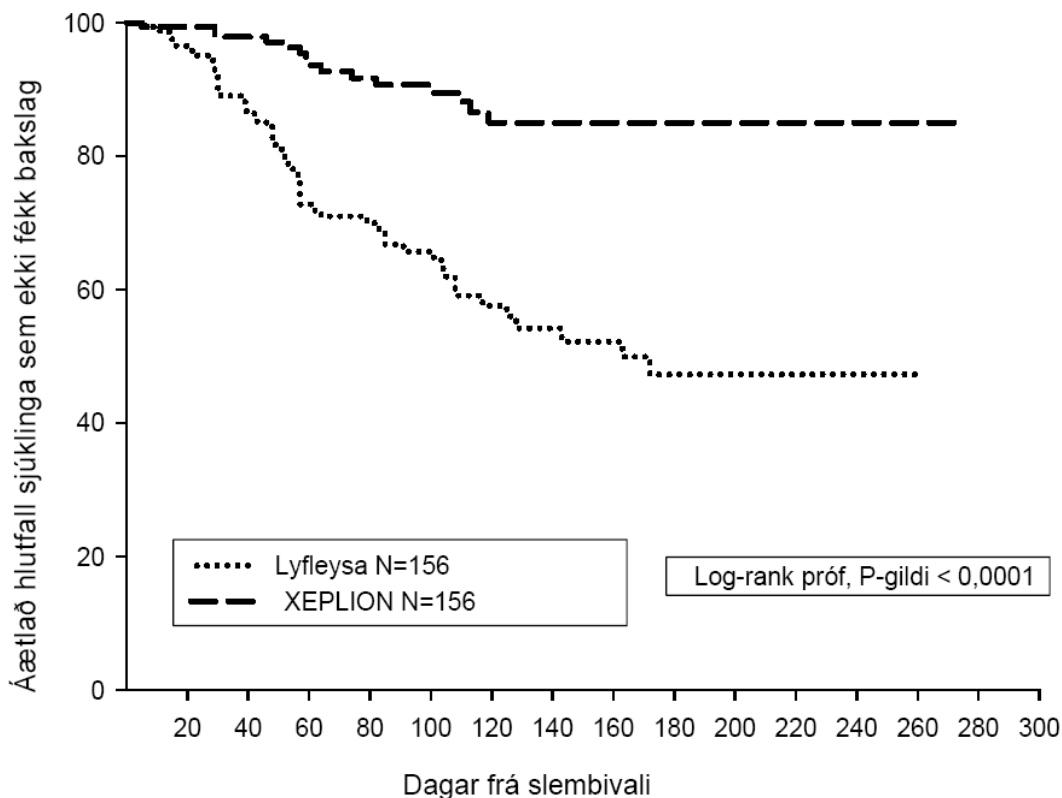
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Miðgildi grunnlínu (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Miðgildi breytinga (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
P-gildi (samanborið við lyfleysu)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Miðgildi grunnlínu (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Miðgildi breytinga (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
P-gildi (samanborið við lyfleysu)	--		0,001	< 0,0001	

* Í rannsókn R092670-PSY-3007 var 150 mg skammtur gefinn öllum í Xeplion-meðferðarhópunum á 1. degi og síðan skammtar samkvæmt áætlun eftir það.

Athugasemd: Lækkað skor sýnir framfarir.

Að viðhalda stjórn á einkennum og seinka bakslagi geðklofa

Verkun Xeplion til viðhalds stjórnunar á einkennum og seinkun bakslags geðklofa var staðfest í langtíma, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu með breytilegum skömmtum sem 849 fullorðnir sjúklingar, sem ekki voru aldraðir og uppfylltu DSM-IV skilmerki geðklofa, tóku þátt í. Þessi rannsókn fól í sér 33 vikna opna bráðameðferð og meðferðartímabil sem miðaði að því að sjúklingur næði jafnvægi, tvíblint tímabil með slembivali og samanburði við lyfleysu til að fylgjast með bakslagi og 52 vikna opið framlengingartímabil. Í þessari rannsókn voru Xeplion 25, 50, 75 og 100 mg skammtar gefnir mánaðarlega. 75 mg skammturinn var aðeins leyfður á 52 vikna opna framlengingartímabilinu. Sjúklingar fengu í byrjun sveigjanlega skammta (25-100 mg) af Xeplion á 9 vikna innleiðingartímabili, síðan fór í hönd 24 vikna viðhaldstímabil, þar sem sjúklingar þurftu að ná PANSS-skori ≤ 75 . Breytingar á skömmtunum voru aðeins leyfðar á fyrstu 12 vikum viðhaldstímabilsins. Í heildina var 410 sjúklingum, sem höfðu náð jafnvægi; slembiraðað í annaðhvort hóp sem meðhöndlaður var með Xeplion (miðgildi meðferðartíma 171 dagar [frá 1 til 407 daga]) eða hóp sem fékk lyfleysu (miðgildi meðferðartíma 105 dagar [frá 8 til 441 dags]) þar til geðklofaeinkenni versnuðu í mislögum tvíblindum hluta. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna verkunar, þar sem mun lengri tími leið að bakslagi ($p < 0,0001$; mynd 1) hjá sjúklingum, sem fengu Xeplion meðferð samanborið við lyfleysu (áhættuhlutfall = 4,32; 95% CI: 2,4-7,7).



Mynd 1: Kaplan-Meier línurit af tíma fram að bakslagi – Milligreining (milli meðferðar-ákvörðunargreining (Intent-To-Treat Interim Analyses Set))

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Xeplion hjá öllum undirhópum barna við geðklofa (sjá kafla 4.2 varðandi upplýsingar um notkun hjá börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög og dreifing

Paliperidon palmitat er palmitatester forlyf að paliperidoni. Vegna þess að paliperidon palmitat er sérstaklega lítið vatnsleysanlegt, leysist það hægt upp eftir inndælingu í vöðva áður en það breytist við vatnrof í paliperidon og frásogast inn í blóðrásina. Eftir einn skammt í vöðva hækkar plasmabéttni paliperidons smám saman og nær hámarks plasmabéttni að meðaltali eftir 13 daga. Losun virka efnisins byrjar strax á 1. degi og varir a.m.k. 4 mánuði.

Eftir inndælingu staks skammts (25-150 mg) í axlarvöðva kom að meðaltali fram 28% hærra C_{max} gildi samanborið við inndælingu í þjónvöðva. Meðferðarþéttni næst fljótt eftir tvær fyrstu inndælingarnar í axlarvöðva, 150 mg á 1. degi og 100 mg á 8. degi. Losunareiginleikar og skammtaáætlun við Xeplion meðferð leiðir til viðvarandi meðferðarþéttni. Heildarútsætning fyrir paliperidoni eftir gjöf Xeplion var í hlutfalli við skammt á 25-150 mg skammtabili, en minni í hlutfalli við C_{max} við skammta yfir 50 mg. Meðalhlutfall toppgildis og lággildis við jafnvægi fyrir 100 mg skammt af Xeplion var 1,8 eftir gjöf í þjónvöðva og 2,2 eftir gjöf í axlarvöðva. Miðgildi helmingunartíma paliperidons eftir gjöf Xeplion á skammtabilinu 25-150 mg var 25-49 dagar.

Heildaraðgengi paliperidon palmitats eftir gjöf Xeplion er 100%.

Eftir gjöf paliperidon palmitats víxlast (+) og (-) handhverfur paliperidons og ná AUC (+) til (-) hlutfallinu u.þ.b. 1,6-1,8.

Próteinbinding blöndu handhverfa paliperidons í plasma er 74%.

Umbrot og brotthvarf

Einni viku eftir inntöku staks 1 mg skammts af hraðlosandi ^{14}C paliperidoni höfðu 59% skammtsins skilist út á óbreyttu formi í þvagi, sem gefur til kynna að paliperidon umbroti ekki mikið í lifur. Um það bil 80% gefins geislavirks skammts endurheimtist í þvagi og 11% í hægðum. Fjórar umbrotaleiðir hafa verið staðfestar *in vivo* en engin þeirra sá um meira en 6,5% af skammtinum: Alkylsvipting, hýdroxýtenging, vetnissvipting og benzisoxazolklofningur. Enda þótt *in vitro* rannsóknir hafi bent til þess að CYP2D6 og CYP3A4 eigi þátt í umbrotum paliperidons liggja ekki fyrir neinar *in vivo* upplýsingar um að þessi ísóensím komi með marktækum hætti að umbrotum paliperidons. Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum bentu ekki til þess að neinn greinilegur munur væri á úthreinsun paliperidons eftir gjöf paliperidons til inntöku, hvort sem um var að ræða einstaklinga með mikil eða lítil umbrot hvarfefna CYP2D6. *In vitro* rannsóknir með lifrarfrymisögnum úr mönnum leiddu í ljós að paliperidon hamlar ekki í verulegum mæli umbrotum lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli cýtókróm P450 ísóensíma, þ.m.t. CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP3A5.

Í *in vitro* rannsóknum hefur verið sýnt fram á að paliperidon er hvarfefni P-gp og veikir hemill P-gp við háa þéttni. Ekki liggja fyrir neinar *in vivo* upplýsingar og ekki er þekkt hvort þetta skiptir klínísku máli.

Langverkandi paliperidon palmitat til inndælingar borið saman við paliperidon með forðaverkun til inntöku

Xeplion er hannað til að skila paliperidoni yfir mánaðartímabil, en paliperidon með forðaverkun til inntöku er gefið inn daglega. Upphafsméðferð með Xeplion (150 mg/100 mg í axlarvöðva á 1./8.degi)

var ætlað að ná fljótt þéttni paliperidons við jafnvægi, þegar meðferð var hafin án þess að nota viðbótarlyf til inntöku.

Almennt voru upphafsgildi Xeplion í plasma á sama bili útsetningar og sést hefur við notkun 6-12 mg paliperidons með forðaverkun til inntöku. Upphafsmeðferð með Xeplion gerði það að verkum að útsetning sjúklinga fyrir lyfinu var á sama bili og við notkun við 6-12 mg paliperidons með forðaverkun til inntöku jafnvel við lággildi áður en skammtur var gefinn á skömmtunardegi (8. og 36. degi). Vegna mismunar á lyfjahvörfum þessara tveggja lyfja ætti að gæta varúðar þegar lyfjahvarfaeiginleikar þeirra eru bornir beint saman.

Skert lifrarstarfsemi

Paliperidon umbrotnar ekki mikið í lifur. Þótt Xeplion hafi ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, þarf ekki að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Í rannsókn hjá sjúklingum með í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur B) var plasmabéttni óbundins paliperidons sambærileg við plasmabéttni hjá heilbrigðum einstaklingum. Paliperidon hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Rannsókuð voru áhrif af stökum skammti af 3 mg paliperidon forðatöflu hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á mismunandi háu stigi. Brotthvarf paliperidons minnkaði með minnkandi áætlaðri úthreinsun kreatínins. Heildarúthreinsun paliperidons var minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sem nam að meðaltali 32% við vægt skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins $[CrCl] = 50$ til < 80 ml/mín.), 64% við í meðallagi skerta nýrnastarfsemi ($CrCl = 30$ til < 50 ml/mín.) og 71% við alvarlega skerta nýrnastarfsemi ($CrCl < 30$ ml/mín.) sem svaraði til meðalaukningar á útsetningu (AUC_{inf}) sem var 1,5 föld, 2,6 föld og 4,8 föld, talið í sömu röð, samanborið við heilbrigða einstaklinga. Með hliðsjón af takmörkuðum fjölda athugana á Xeplion hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi og í lyfjahvarfaherfum, er mælt með minnkuðum skammti (sjá kafla 4.2)

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi ekkert sem benti til aldurstengds munar á lyfjahvörfum.

Líkamsþyngdarstuðull/líkamsþyngd

Rannsóknir á lyfjahvörfum paliperidon palmitats hafa sýnt örlítið minni plasmabéttni (10%-20%) paliperidons hjá sjúklingum í yfirþyngd eða sem eru of feitir samanborið við sjúklinga sem eru í eðlilegri þyngd (sjá kafla 4.2).

Kynþáttur

Þýðisgreining á upplýsingum um lyfjahvörf úr rannsóknum með paliperidon til inntöku sýndi engar vísbendingar um kynþáttabundinn mun á lyfjahvörfum paliperidons eftir gjöf Xeplion.

Kyn

Enginn marktækur klínískur munur kom fram milli karla og kvenna.

Reykingar

Á grundvelli *in vitro* rannsókna með lifrarensim úr mönnum er paliperidon ekki hvarfefni CYP1A2 og því ættu reykingar ekki að hafa áhrif á lyfjahvörf paliperidons. Áhrif reykinga á lyfjahvörf paliperidons voru ekki rannsökuð með Xeplion. Þýðisgreining á lyfjahvörfum byggð á upplýsingum um paliperidon forðatöflur sýndi lítið eitt minni útsetningu fyrir paliperidoni hjá þeim sem reykja en þeim sem ekki reykja. Ólíklegt er að þetta skipti klínísku máli.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurteknar paliperidon palmitat inndælingar í vöðva (1-mánaða lyfjaformið) og paliperidons til inntöku hjá rottum og hundum leiddu aðallega í ljós lyfjafræðileg áhrif eins og slævingu og prolaktínmiðluð áhrif á mjólkurkirtla og kynfæri. Hjá dýrum, sem fengu paliperidon palmitat, komu fram bólguviðbrögð á stungustað. Stundum myndaðist ígerð.

Í æxlunarrannsóknum með risperidon til inntöku hjá rottum, sem breytist að mestu leyti í paliperidon í rottum og mönnum, komu fram áhrif á fæðingarþyngd og lifun afkvæma. Ekki varð vart við fósturskaða eða vansköpun eftir gjöf stærsta skammti (160 mg/kg/dag) af paliperidon palmitati í vöðva hjá ungafullum rottum sem samsvarar 4,1 faldri útsetningu hjá mönnum við hæsta leyfilega skammt, sem er 150 mg.

Þegar aðrir dópamínblökkar hafa verið gefnir dýrum með fangi hafa þeir haft neikvæð áhrif á námsgetu og hreyfiþroska afkvæmanna.

Paliperidon palmitat og paliperidon höfðu ekki eiturverkanir á erfðaeefni. Í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum risperidons til inntöku hjá rottum og músum kom fram fjölgun kirtilæxla í heiladingli (mýs), kirtilæxla í brisi (rottur) og kirtilæxla í mjólkurkirtlum (báðar dýrategundirnar). Hjá rottum voru metin krabbameinsvaldandi áhrif af paliperidon palmitati til inndælingar. Tölfræðilega marktæk aukning varð á kirtilkrabbameini í mjólkurkirtlum í kvenrottum við 10, 30 og 60 mg/kg/mánuði. Hjá karlrottum kom fram tölfræðilega marktæk aukning kirtilæxla og krabbameins í mjólkurkirtlum við 30 til 60 mg/kg/mánuði, sem er 1,2 til 2,2 föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt, sem er 150 mg. Þessi æxli má tengja langvarandi blokkun D2 dópamíns og prolaktínhækkun í blóði. Ekki er þekkt hvaða máli þessi áhrif á nagdýr skipta hvað varðar áhættu fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Pólýsorbit 20
Pólýetýlenglýkól 4.000
Sítrónusýru einhýdrat
Vatnsfrítt tvínatríumvetnisfosfat
Natríumtvívetnisfosfat einhýdrat
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf.

6.3 Geymslupól

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

100 mg

1 ml dreifa í áfylltri sprautu (cyclic-olefin-copolymer) með stimpli, bakvörn (backstop) og loki (brómóbútýl gúmmí) með 22G 1½ tommu öryggisnál (0,72 mm x 38,1 mm) og 23G 1 tommu öryggisnál (0,64 mm x 25,4 mm).

150 mg

1,5 ml dreifa í áfylltri sprautu (cyclic-olefin-copolymer) með stimpli, bakvörn (backstop) og loki (brómóbútýl gúmmí) með 22G 1½ tommu öryggisnál (0,72 mm x 38,1 mm) og 23G 1 tommu öryggisnál (0,64 mm x 25,4 mm).

Pakkningastærðir:

Pakkning inniheldur 1 áfyllta sprautu og 2 nálar.

Pakkning fyrir upphafsmeðferð:

Hver pakkning inniheldur 1 pakkningu af Xeplion 150 mg og 1 pakkningu af Xeplion 100 mg.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/672/006

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. mars 2011.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. desember 2015.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. ADRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Xeplion 25 mg stungulyf, forðadreifa
paliperidon

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur paliperidon palmitat sem jafngildir 25 mg af paliperidoni.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Pólýsorbat 20, pólýetýlenglýkól 4.000, sítrónusýru einhýdrat, vatnsfrítt
tvínatríumvetnisfosfat, natríumtvívetnisfosfat einhýdrat, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðadreifa.

1 áfyllt sprauta með 0,25 ml

2 nálar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í vöðva

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/672/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xeplion 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Xeplion 25 mg stungulyf
paliperidon
i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

25 mg

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Xeplion 50 mg stungulyf, forðadreifa
paliperidon

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur paliperidon palmitat sem jafngildir 50 mg af paliperidoni.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Pólýsorbat 20, pólýetýlenglýkól 4.000, sítrónusýru einhýdrat, vatnsfrítt
tvínatríumvetnisfosfat, natríumtvívetnisfosfat einhýdrat, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðadreifa.

1 áfyllt sprauta með 0,5 ml

2 nálar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í vöðva

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/672/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xeplion 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Xeplion 50 mg stungulyf
paliperidon
i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

50 mg

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Xeplion 75 mg stungulyf, forðadreifa
paliperidon

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur paliperidon palmitat sem jafngildir 75 mg af paliperidoni.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Pólýsorbat 20, pólýetýlenglýkól 4.000, sítrónusýru einhýdrat, vatnsfrítt
tvínatríumvetnisfosfat, natríumtvívetnisfosfat einhýdrat, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðadreifa.

1 áfyllt sprauta með 0,75 ml

2 nálar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í vöðva

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/672/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xeplion 75 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Xeplion 75 mg stungulyf
paliperidon
i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

75 mg

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Xeplion 100 mg stungulyf, forðadreifa
paliperidon

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur paliperidon palmitat sem jafngildir 100 mg af paliperidoni.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Pólýsorbat 20, pólýetýlenglýkól 4.000, sítrónusýru einhýdrat, vatnsfrítt
tvínatríumvetnisfosfat, natríumtvívetnisfosfat einhýdrat, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðadreifa.

1 áfyllt sprauta með 1 ml

2 nálar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í vöðva

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/672/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xeplion 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Xeplion 100 mg stungulyf
paliperidon
i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTIR UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Xeplion 150 mg stungulyf, forðadreifa
paliperidon

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur paliperidon palmitat sem jafngildir 150 mg af paliperidoni.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Pólýsorbat 20, pólýetýlenglýkól 4.000, sítrónusýru einhýdrat, vatnsfrítt
tvínatríumvetnisfosfat, natríumtvívetnisfosfat einhýdrat, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðadreifa.

1 áfyllt sprauta með 1,5 ml

2 nálar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í vöðva

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/672/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xeplion 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Xeplion 150 mg stungulyf
paliperidon
i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

150 mg

6. ANNAD

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTIR UMBÚÐUM
PAKKNING FYRIR UPPHAFSMEÐFERÐ
YTTRI MERKIMIÐI (MEÐ „BLUE BOX“)**

1. HEITI LYFS

Xeplion 150 mg
Xeplion 100 mg
stungulyf, forðadreifa
paliperidon

2. VIRK(T) EFNI

Xeplion 150 mg: Hver áfyllt sprauta inniheldur paliperidon palmitat sem jafngildir 150 mg af paliperidoni.
Xeplion 100 mg: Hver áfyllt sprauta inniheldur paliperidon palmitat sem jafngildir 100 mg af paliperidoni.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Pólýsorbit 20, pólýetýlenglýkól 4.000, sítrónusýru einhýdrat, vatnsfrítt tvínatríumvetnisfosfat, natríumtvívetnisfosfat einhýdrat, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðadreifa.

Pakkning fyrir upphafsmeðferð

Hver pakkning inniheldur 2 áfylltar sprautur:

1 áfyllta sprautu með 150 mg paliperidoni í 1,5 ml og 2 nálar

1 áfyllta sprautu með 100 mg paliperidoni í 1 ml og 2 nálar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í vöðva

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/672/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

xeplion 150 mg
xeplion 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTIR UMBÚÐUM

PAPPAASKJA (150 mg ÁFYLLT SPRAUTA, HLUTI AF PAKKNING FYRIR UPPHAFSMEÐFERÐ - ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Xeplion 150 mg stungulyf, forðadreifa
paliperidon

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur paliperidon palmitat sem jafngildir 150 mg af paliperidoni.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Pólýsorbit 20, pólýetýlenglýkól 4.000, sítrónusýru einhýdrat, vatnsfrítt tvínatríumvetnisfosfat, natríumtvívetnisfosfat einhýdrat, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðadreifa.

Dagur 1

1 áfyllt sprauta með 1,5 ml

2 nálar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í vöðva

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/672/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xeplion 150 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTIR UMBÚÐUM**PAPPAASKJA (100 mg ÁFYLLT SPRAUTA, HLUTI AF PAKKNING FYRIR UPPHAFSMEÐFERÐ - ÁN „BLUE BOX“)****1. HEITI LYFS**

Xeplion 100 mg stungulyf, forðadreifa
paliperidon

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur paliperidon palmitat sem jafngildir 100 mg af paliperidoni.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Pólýsorbit 20, pólýetýlenglýkól 4.000, sítrónusýru einhýdrat, vatnsfrítt tvínatríumvetnisfosfat, natríumtvívetnisfosfat einhýdrat, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðadreifa.

Dagur 8

1 áfyllt sprauta með 1 ml

2 nálar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í vöðva

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/672/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xeplion 100 mg

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Xeplion 25 mg stungulyf, forðadreifa
Xeplion 50 mg stungulyf, forðadreifa
Xeplion 75 mg stungulyf, forðadreifa
Xeplion 100 mg stungulyf, forðadreifa
Xeplion 150 mg stungulyf, forðadreifa
paliperidon

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xeplion og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xeplion
3. Hvernig nota á Xeplion
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xeplion
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Xeplion og við hverju það er notað

Xeplion inniheldur virka efnið paliperidon sem tilheyrir flokki geðrofslyfja og er notað sem viðhaldsmeðferð við einkennum geðklofa hjá fullorðnum sjúklingum sem náð hafa jafnvægi við meðferð með paliperidoni eða risperidoni.

Ef þú hefur áður svarað meðferð með paliperidoni eða risperidoni og hefur væg til í meðallagi mikil einkenni er hugsanlegt að lækinn hefji meðferð með Xeplion án þess að ná áður jafnvægi með paliperidoni eða risperidoni.

Geðklofi er sjúkdómur með „jákvæð“ og „neikvæð“ einkenni. Jákvæð einkenni merkir einkenni umfram þau sem venjulega eru til staðar. Sem dæmi getur fólk með geðklofa heyrt raddir eða séð ýmislegt, sem er ekki til staðar (kallað ofskynjanir), haldið ýmislegt sem er ekki rétt (kallað ranghugmyndir). Neikvæð einkenni merkir að fólk hegðar sér öðruvísi eða er með annars konar tilfinningar en það er venjulega með. Sem dæmi getur einstaklingur með geðklofa virst hlédrægur og bregst e.t.v. alls ekki við tilfinningalega eða getur átt erfitt með að tala á skýran og rökréttan hátt. Fólk með þennan sjúkdóm getur verið þunglynt, kvíðið, með sektarkennd eða taugaspennt.

Xeplion getur hjálpað til við að draga úr einkennum sjúkdómsins og komið í veg fyrir að einkennin komi til baka.

2. Áður en byrjað er að nota Xeplion

Ekki má nota Xeplion

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir paliperidoni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir geðrofslyfjum sem innihalda risperidoni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Xeplion er notað.

Notkun lyfsins hefur ekki verið rannsökuð hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp. Hins vegar geta aldraðir sjúklingar með vitglöp, sem meðhöndlaðir eru með öðrum svipuðum lyfjum, verið í aukinni hættu á heillaslagi eða dauðsfalli (sjá kafla 4, hugsanlegar aukaverkanir).

Öll lyf geta valdið aukaverkunum og sumar aukaverkanir lyfsins geta aukið einkenni annarra sjúkdóma. Þess vegna er mikilvægt að ræða við lækinn um alla eftirfarandi sjúkdóma, sem geta hugsanlega versnað við meðferð með lyfinu:

- ef þú ert með parkinsonsveiki
- ef þú hefur einhvern tíma greinst með sjúkdóm sem lýsir sér með háum hita og vöðvastífleika (einnig nefnt illkynja sefunarheilkenni)
- ef þú hefur einhvern tíma verið með óeðlilegar tungu- eða andlitshreyfingar (síðkomin hreyfitruflun)
- ef þú veist að þú hefur einhvern tíma verið með of fá hvít blóðkorn (hvort sem það var vegna notkunar annarra lyfja eða ekki)
- ef þú ert með sykursýki eða ert með áhættuþætti fyrir sykursýki
- ef þú hefur fengið brjóstakrabbamein eða æxli í heiladingli
- ef þú ert með hjartasjúkdóm eða ert á meðferð við hjartasjúkdómi sem eykur hættu á blóðþrýstingslækkun
- ef þú færð blóðþrýstingslækkun þegar þú stendur upp eða sest upp skyndilega
- ef þú ert með flogaveiki
- ef þú ert með nýrnvandamál
- ef þú ert með lifrарvandamál
- ef þú færð langvarandi og/eða sársaukafulla stinngu reðurs
- ef þú ert með óstöðugan eða mjög háan líkamshita
- ef þú ert með óeðlilega mikið af hormóninu prolaktíni í blóðinu eða ef hugsanlegt er að þú sért með æxli sem er háð prolaktíni
- ef þú eða einhver annar í fjölskyldunni þinni hefur sögu um blóðsega, vegna þess að notkun geðrofslyfja hefur verið tengd blóðsegamyndun.

Ef eitthvað af framangreindu á við um þig skaltu segja lækni frá því, vegna þess að vera má að hann þurfi að breyta skammti lyfsins eða hafa eftirlit með þér um tíma.

Læknirinn athugar hugsanlega fjölda hvítra blóðkorna, þar sem örsjaldan hefur komið fram hættuleg fækkun ákveðinnar tegundar hvítra blóðkorna, sem eru nauðsynleg til að verjast sýkingum í blóðinu, hjá sjúklingum á meðferð með lyfinu.

Í mjög fáum tilvikum geta komið fram ofnæmisviðbrögð eftir inngjöf Xeplion þó að þú hafir áður þolað paliperidon eða risperidon til inntöku. Leitið tafarlaust lækni aðstoðar ef fram koma útbrot, bólga í hálsi, kláði eða öndunarerfiðleikar því það geta verið merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Lyfið getur valdið þyngdaraukningu. Umtalsverð þyngdaraukning getur haft slæm áhrif á heilsuna. Læknirinn ætti að fylgjast reglulega með líkamsþyngd þinni.

Læknirinn ætti að fylgjast með merkjum um of háan blóðsykur þar sem sykursýki eða versnun á sykursýki sem þegar er til staðar hefur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með lyfinu. Fylgjast ætti reglulega með glúkósagildum í blóði hjá sjúklingum með sykursýki.

Þar sem lyfið kann að draga úr þörf til að kasta upp, eru líkur á að það dylji eðlileg viðbrögð líkamans við neyslu eitrefna eða öðrum líkamlegum kvillum.

Meðan á augnaðgerð vegna skýs á augasteini (drers) stendur er hugsanlegt að sjáaldrið (svarti hringurinn í miðju augans) víkki ekki nægjanlega út. Lithimnan (litaði hluti augans) getur einnig orðið slök meðan á skurðaðgerð stendur, sem getur leitt til augnskaða. Ef augnaðgerð er fyrirhuguð skaltu gæta þess að segja læknum frá því að þú notir þetta lyf.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki fyrir einstaklinga undir 18 ára aldri.

Notkun annarra lyfja samhliða Xeplion

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ef þetta lyf er notað samhliða karbamazepíni (flogaveikilyf og skapstillandi) gæti þurft að breyta skammtinum á þessu lyfi.

Vegna þess að þetta lyf hefur einkum áhrif á heilann má vera að önnur lyf sem hafa áhrif á heilann geti aukið aukaverkanir s.s. syfju og önnur áhrif á heilann, til dæmis önnur geðlyf, óþíóíðar, andhistamín og svefnlyf.

Vegna þess að þetta lyf getur lækkað blóðþrýsting skal gæta varúðar þegar það er notað samhliða öðrum lyfjum sem lækka blóðþrýsting.

Lyfið getur dregið úr verkun lyfja við parkinsonsveiki og fótaóeirð (t.d. levodopa).

Lyfið getur valdið því að hjartalínurit verði óeðlilegt og sýni að rafboð berast hægt um ákveðinn hluta hjartans (kallað „QT-lenging“). Meðal annarra lyfja, sem hafa þessi áhrif, eru lyf við hjartsláttartruflunum eða sýkingu og önnur geðrofslyf.

Ef þér hættir til að fá krampa getur verið að þetta lyf auki líkurnar á að þú fái þá. Meðal annarra lyfja, sem hafa þessi áhrif, eru lyf við þunglyndi, sýkingu eða önnur geðrofslyf.

Gæta skal varúðar við notkun Xeplion samhliða lyfjum sem auka virkni miðtaugakerfisins (geðörvunarlyf, t.d. metýlfenidat).

Notkun Xeplion með áfengi

Forðast skal neyslu áfengis.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Ekki má nota lyfið á meðgöngu nema samkvæmt læknisráði. Eftirtalin einkenni geta komið fram hjá nýburum mæðra sem hafa notað paliperidon síðustu þrjá mánuði meðgöngu: skjálfti, stífleiki og/eða máttleysi í vöðvum, syfja, óróleiki, öndunarerfiðleikar og erfiðleikar við að matast. Ef eitthvert þessara einkenna koma fram hjá barninu getur verið nauðsynlegt að hafa samband við lækninn.

Lyfið getur borist frá móður til barns með brjóstamjólkinni og skaðað barnið. Þess vegna mega konur sem eru með barn á brjósti ekki nota þetta lyf.

Akstur og notkun véla

Sundl, mikil þreyta og sjóntruflanir geta komið fram meðan á meðferð með þessu lyfi stendur (sjá kafla 4). Þetta ætti að hafa í huga þegar fullrar árvekni er þörf, t.d. við akstur bifreiða eða stjórnun véla.

Xeplion inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Xeplion

Lyfið er gefið af lækni eða öðrum heilbrigðisstarfsmanni. Læknirinn segir þér hvenær þú þarft að fá næstu lyfjagjöf. Mikilvægt er að þú missir ekki úr áætlaðan skammt. Ef þú kemst ekki í tíma til lækisins skaltu strax hringja í hann svo að hægt sé að gefa þér annan tíma.

Þú færð fyrstu sprautuna (150 mg) og aðra sprautuna (100 mg) af lyfinu í upphandlegg með u.þ.b. viku millibili. Eftir það færðu sprautu (á bilinu 25 mg til 150 mg) í annaðhvort upphandlegg eða rasskinn einu sinni í mánuði.

Ef lækningin er að breyta lyfjagjöf þinni úr langverkandi risperidon stungulyfi yfir í þetta lyf muntu fá fyrstu sprautuna af þessu lyfi (á bilinu 25 mg til 150 mg) í annaðhvort upphandlegg eða rasskinn á þeim degi sem næsta sprauta var áætluð. Eftir það færðu sprautu (á bilinu 25 mg til 150 mg) í annaðhvort upphandlegg eða rasskinn einu sinni í mánuði.

Hugsanlegt er að lækningin auki eða minnki lyfjaskammtinn um eitt skammtabil í einu, þegar þú ferð í mánaðarlegu sprauturnar, ef einkennin sem þú ert með gefa tilefni til þess.

Sjúklingar með nýrnakvilla

Hugsanlegt er að lækningin stilli lyfjaskammtinn sem þú tekur með hliðsjón af því hvernig nýrnastarfsemi þín er. Ef þú ert með væg nýrnavandamál er hugsanlegt að lækningin gefi þér minni skammt. Ef þú ert með í meðallagi slæm eða verulega slæm nýrnavandamál máttu ekki nota þetta lyf.

Aldraðir

Ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi er hugsanlegt að lækningin minnki skammtinn af lyfinu

Ef notaður er stærri skammtur af Xeplion en mælt er fyrir um

Þetta lyf muntu fá undir læknisfræðilegu eftirliti. Því er ólíklegt að þér verði gefið of mikið.

Sjúklingar, sem hafa fengið of mikið af paliperidoni, geta fengið eftirfarandi einkenni: syfju eða slævingu, hraðan hjartslátt, lágan blóðþrýsting, óeðlilegt hjartalínurit (rafrænt línurit af hjartanu) eða hægir óeðlilegar hreyfingar andlits, líkama, handleggja eða fóta.

Ef hætt er að nota Xeplion

Ef þú hættir að fá lyfið hverfa áhrif lyfsins. Þú ættir ekki að hætta notkun lyfsins nema að læknisráði, því að einkennin kunna að koma fram að nýju.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Segðu lækningunum samstundis frá því ef þú:

- færð blóðtappa í bláæð, sérstaklega í fótleggjum (einkenni eru m.a. bólga, verkur og roði í fótlegg). Þeir geta borist með blóðæðum til lungnanna og valdið brjóstverk og öndunar-erfiðleikum. Ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum skaltu samstundis hafa samband við lækni.
- ert með vitglöp og finnur fyrir skyndilegum breytingum á andlegri líðan eða skyndilegu máttleysi eða dofa í andliti, handleggjum eða fótleggjum, einkum ef það kemur aðeins fram á annarri hlið líkamans, eða taltruflunum, jafnvel þótt einkenni vari aðeins í stuttan tíma. Þetta getur verið vísbending um heilablóðfall.
- finnur fyrir hita, vöðvastífleika, svitamyndun eða skertri meðvitund (sjúkdómur sem kallast „illkynja sefunarheilkenni“). Þú gætir þarfnast læknis meðferðar tafarlaust.
- ert karlmaður og færð langa og sársaukafulla standþínu. Þetta er kallað sístaða reðurs. Þú gætir þarfnast læknis meðferðar tafarlaust.
- færð ósjálfráðar hreyfingar í tungu, munni eða andliti. Það getur verið nauðsynlegt að hætta notkun paliperidons.
- færð alvarleg ofnæmisviðbrögð sem einkennast af hita, þrota í munni, andliti, á vörum og tungu, mæði, kláða, húðútbrotum og stundum blóðþrýstingsfalli (þ.e. bráðaofnæmi). Í mjög

sjaldgæfum tilvikum koma fram ofnæmisviðbrögð eftir inndælingu paliperidons þrátt fyrir að þú hafir áður þolað risperidon og paliperidon til inntöku.

- ert að fara í augnaðgerð, þú skalt segja augnlæknum að þú notir þetta lyf. Meðan á aðgerð við skýi á auga (dreraðgerð) stendur getur lithimnan orðið laus (svokallað „heilenni spennuleysis í lithimnu“) sem getur valdið augnskemmdu.
- veist að þú ert með hættulega lítinn fjölda af ákveðinni tegund hvítra blóðkorna sem eru nauðsynleg til að verjast sýkingum í blóði.

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram:

Mjög algengar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- erfiðleikar við að sofna eða svefnörðugleikar.

Algengar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- algeng kvefeinkenni, þvagfærasýking, flensulík einkenni
- Xeplion getur hækkað gildi hormóns sem kallast prolaktín sem fram kemur í blóðprófum (sem getur ýmist valdið einkennum eða ekki). Þegar einkenni hækkaðs prolaktíns koma fram geta þau verið (hjá körlum) brjóstastækkun, erfiðleikar við að ná fram eða viðhalda stinningu eða önnur truflun á kynlífi; (hjá konum) óþægindi í brjóstum, mjólkurleki úr brjóstum, tíðablæðingar verða ekki eða önnur vandamál tengd tíðahringnum.
- hár blóðsykur, þyngdaraukning, þyngdartap, minnkuð matarlyst
- skapstygð, þunglyndi, kvíði
- parkinsonsheilkenni: Þetta ástand getur falið í sér hægari eða skertar hreyfingar, stífleika-tilfinningu eða herpingu í vöðvum (veldur rykkjóttum hreyfingum) og stundum jafnvel tilfinningu um að hreyfingar stöðvist og hefjist svo aftur. Önnur einkenni parkinsonsheilkennis eru hægt, dragandi göngulag, skjálfti í hvíld, aukin munnvatnsmyndun og/eða slefa og engin svipbrigði í andliti.
- eirðarleysi, syfja eða skert árvekni
- trufluð vöðvaspenna: Þetta ástand felur í sér hægari eða viðvarandi ósjálfráðan vöðvasamdrátt. Þó trufluð vöðvaspenna geti komið fram hvar sem er í líkamanum (og geti leitt til óeðlilegrar líkamsstöðu), kemur hún oft fram í andlitsvöðvum og felur m.a. í sér óeðlilegar hreyfingar augna, munns, tungu eða kjálka.
- sundl
- truflun á hreyfingum: Þetta ástand felur í sér ósjálfráðar vöðvahreyfingar og getur m.a. falið í sér endurtekningar, spastískar eða hlykkjóttar hreyfingar eða kippi.
- skjálfti
- höfuðverkur
- hraður hjartsláttur
- hár blóðþrýstingur
- hósti, nefstífla
- kviðverkur, uppköst, ógleði, hægðatregða, niðurgangur, meltingartruflanir, tannverkur
- hækkaður lifrartransaminasi í blóði
- bein- eða vöðvaverkur, bakverkur, liðverkir
- tíðablæðingar falla niður
- hiti, þróttleysi, þreyta
- viðbrögð á stungustað, þ.m.t. kláði, verkur eða bólga.

Sjaldgæfar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- lungnabólga, sýking í brjóstakassa (berkjubólga), sýking í öndunarvegi, sýking í ennis- og kinnholum, blöðrubólga, eyrnasýking, sveppasýking í nöglum, hálskirtlabólga, húðsýking
- fækkun hvítra blóðkorna, fækkun hvítra blóðkorna sem hjálpa til við að vernda fyrir sýkingum, blóðleysi
- ofnæmisviðbrögð
- sykursýki eða versnun sykursýkis, aukið insúlín (hormón sem stjórnar blóðsykursgildum) í blóði

- aukin matarlyst
- lystarleysi sem leiðir til vannæringar og lítillar líkamsþyngdar
- há gildi þrigglyseríða í blóði (fita), aukið kólesteról í blóði
- svefntruflanir, ofsakæti (geðhæð), minnkuð kynhvöt, taugaveiklun, martraðir
- síðkomnar ranghreyfingar (ósjálfráðar hreyfingar með kippum eða rykkjum í andliti, tungu eða öðrum hlutum líkamans). Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir ósjálfráðum taktföstum hreyfingum í tungu, munni og andliti. Nauðsynlegt gæti verið að stöðva meðferð með lyfinu.
- yfirlið, stanslaus löngun til að hreyfa ákveðna hluta líkamans, sundl þegar staðið er upp, athyglisbrestur, erfiðleikar við tal, bragðskynsmissir eða óeðlilegt bragðskyn, minnkuð húðskynjun á verk og snertingu, náladofi eða doði í húð
- þokusýn, augnsýking eða blóðhlaupin augu, augnþurrkur
- svimi, eyrnasuð, eyrnavekur
- leiðnitruflanir milli efri og neðri hluta hjartans, óeðlileg rafleiðni hjartans, lenging QT-bils hjartans, hraður hjartsláttur þegar staðið er upp, hægur hjartsláttur, óeðlilegt hjartarafrit (ECG), flóktandi eða bankandi tilfinning í brjósti (hjartsláttarónot)
- lágur blóðþrýstingur, lágur blóðþrýstingur þegar staðið er upp (því geta sumir notendur lyfsins fundið fyrir yfirliðstilfinningu, sundli eða fallið í yfirlið þegar staðið eða sest er upp of snögglega)
- mæði, særindi í hálsi, blóðnasir
- óþægindi í kvið, sýking í maga eða þörmum, kyngingarerfiðleikar, munnþurrkur
- óhóflegur vindgangur
- hækkað gildi GGT (lifransím sem kallast gamma-glútamyltransferasi) í blóði, hækkuð gildi lifransíma í blóði
- ofsakláði, kláði, útbrot, hárlos, exem, þurr húð, roði í húð, þrymlabólur, ígerð undir húð
- hækkað gildi kreatínfosfókínasa í blóði, ensím sem losnar stundum við niðurbrot vöðva
- vöðvakrampar, stirðleiki í liðum, vöðvamáttleysi
- þvagleki, tíð þvaglát, sársauki við þvaglos
- rístruflanir, sáðlátsröskun, tíðablæðingar verða ekki eða önnur vandamál sem tengjast tíðahringnum (konur), brjóstamyndun hjá körlum, truflun á kynlífi, verkur í brjóstum, mjólkurleki úr brjóstum
- bólga í andliti, munni, augum eða vörum, bólga í líkama, handleggjum eða fótleggjum
- hækkaður líkamshiti
- breyting á göngulagi
- verkur fyrir brjósti, óþægindi fyrir brjósti, vanlíðan
- hörðnun húðar
- fall.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- augnsýking
- húðbólga af völdum mítla (áttfætlumaura), flögnun og kláði í hársverði eða húð
- aukning eosínfíkla (tegund hvítra blóðkorna) í blóði
- fækkun blóðflagna (blóðfrumur sem hjálpa við blóðstorknun)
- höfuðið hristist
- óeðlileg seyting hormóns sem stjórnar þvagmagni
- sykur í þvagi
- lífshættulegir fylgikvillar sykursýki sem ekki hefur náðst stjórn á
- lágur blóðsykur
- óhófleg vatnsdrykkja
- engin hreyfing eða viðbrögð við vöku (geðstjarfi)
- rugl
- svefnganga
- tilfinningadeyfð
- vangeta til að ná fullnægingu
- illkynja sefunarheilkenni (rugl, skert meðvitund eða meðvitundarleysi, hár hiti og verulegur vöðvastífleiki), blóðæðakvillar í heila þar með talið að blóðflæði til heilans stöðvast skyndilega

(heilablóðfall eða tímabundin blóðþurrð í heila (mini-strokes)), bregst ekki við áreiti, meðvitundarleysi, skert meðvitund, krampar (flog), truflun á jafnvægi

- skortur á samhfæingu
- gláka (aukinn þrýstingur í auga)
- erfiðleikar við að hreyfa augun, augu ranghvolfast, augu ofurviðkvæm fyrir ljósi, aukin tármyndun, roði í augum
- gáttatif (óeðlilegur hjartsláttur), óreglulegur hjartsláttur
- blóðtappi í lungum sem veldur brjóstverk og öndunarerfiðleikum. Ef þú færð einhver þessara einkenna skaltu leita læknishjálpar án tafar.
- blóðsegar í æðum, einkum í fótleggjum (einkenni geta verið þroti, verkur og roði á fótlegg). Ef þú færð einhver þessara einkenna skaltu leita læknishjálpar án tafar.
- andlitsroði
- öndunarerfiðleikar í svefni (kæfisvefn)
- teppa í lungum, teppa í öndunarvegi
- brakhljóð í lungum, hvæsandi öndun
- brisbólga, bólgin tunga, hægðaleki, mjög harðar hægðir
- teppa í þörmum
- sprungnar varir
- húðútbrot vegna lyfja, þykknun húðar, flasa
- niðurbrot vöðvaþráða og vöðvaverkir (rákvöðvalýsa)
- liðbólga
- þvagteppa
- óþægindi í brjóstum, stækkun kirtla í brjóstum, brjóstastækkun
- útferð frá leggöngum
- sístaða reðurs (viðvarandi stinng getnaðarlíms sem gæti þurft að meðhöndla með skurðaðgerð)
- mjög lágur líkamshiti, kuldahrollur, þorsti
- einkenni lyfjafráhrvarfs
- uppsöfnun graftar vegna sýkingar á stungustað, sýking djúpt í húð, blaðra á stungustað, mar á stungustað.

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

- hættulega lítill fjöldi ákveðinnar gerðar hvítra blóðkorna sem eru nauðsynleg til að verjast sýkingum í blóði
- alvarleg ofnæmisviðbrögð sem einkennast af hita, þrota í munni, andliti, vörum eða tungu, mæði, kláða, húðútbrotum og stundum blóðþrýstingsfalli
- hættulega mikil vatnsdrykkja
- átröskun í svefni
- dá vegna sykursýki sem ekki hefur náðst stjórn á
- minna súrefni í sumum líkamshlutum (vegna minnkaðs blóðflæðis)
- hröð, grunn öndun, lungnabólga þegar viðkomandi svelgist á mat, raddvandamál
- skortur á þarmahreyfingum sem veldur stíflu
- gulnun húðar og augna (gula)
- veruleg eða lífshættuleg útbrot með blöðrum og flagnandi húð sem getur byrjað í og í kringum munn, nef, augu og kynfæri og dreifst til annarra svæða á líkamanum (Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos)
- alvarleg ofnæmisviðbrögð með þrota meðal annars í hálsi sem getur valdið öndunarerfiðleikum
- mislitun húðar
- óeðlileg líkamsstaða
- aukaverkanir lyfsins eða fráhrvarfseinkenni geta komið fram hjá nýfæddum börnum mæðra sem hafa notað Xeplion á meðgöngu, t.d. pirringur, hægðir eða viðvarandi vöðvasamdrættir, hristingur, syfja, öndunarerfiðleikar eða erfiðleikar við að matast
- lækkaður líkamshiti
- dauðar húðfrumur á stungustað, sár á stungustað.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Xeplion

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Xeplion inniheldur

Virka innihaldsefnið er paliperidon.

Hver Xeplion 25 mg áfyllt sprauta inniheldur 39 mg af paliperidon palmitati í 0,25 ml.

Hver Xeplion 50 mg áfyllt sprauta inniheldur 78 mg af paliperidon palmitati í 0,5 ml.

Hver Xeplion 75 mg áfyllt sprauta inniheldur 117 mg af paliperidon palmitati í 0,75 ml.

Hver Xeplion 100 mg áfyllt sprauta inniheldur 156 mg af paliperidon palmitati í 1 ml.

Hver Xeplion 150 mg áfyllt sprauta inniheldur 234 mg af paliperidon palmitati í 1,5 ml.

Önnur innihaldsefni eru:

Pólýsorbit 20

Pólýetýlenglýkól 4.000

Sítrónusýru einhýdrat

Vatnsfrítt tvínatríumvetnisfosfat

Natríumtvívetnisfostat einhýdrat

Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)

Vatn fyrir stungulyf

Lýsing á útliti Xeplion og pakkningastærðir

Xeplion er hvítt til beinhvítt stungulyf, forðadreifa í áfylltri sprautu.

Hver pakkning inniheldur 1 áfyllta sprautu og 2 nálar.

Pakkning fyrir upphafsmeðferð:

Hver pakkning inniheldur 1 pakkningu af Xeplion 150 mg og 1 pakkningu af Xeplion 100 mg.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

Framleiðandi

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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
Α.Ε.Β.Ε.
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

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

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

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

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

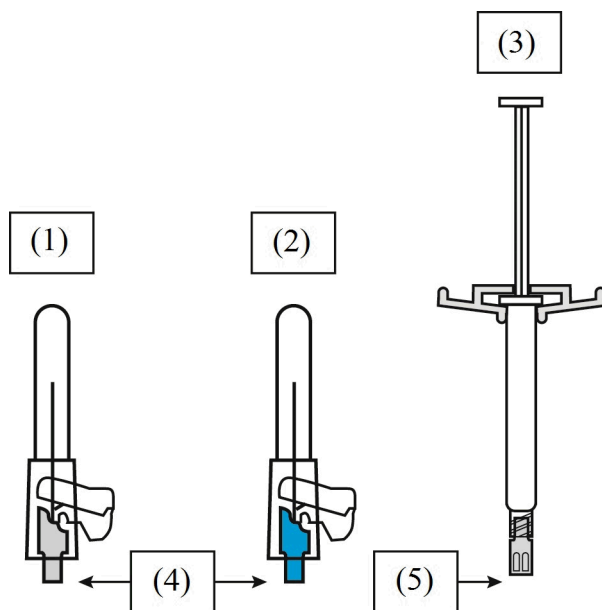
Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki og læknum eða öðru heilbrigðisstarfsfólki ber að lesa þær og jafnframt heildarupplýsingar um ávísun lyfsins (samantekt á eiginleikum lyfsins (SPC)).

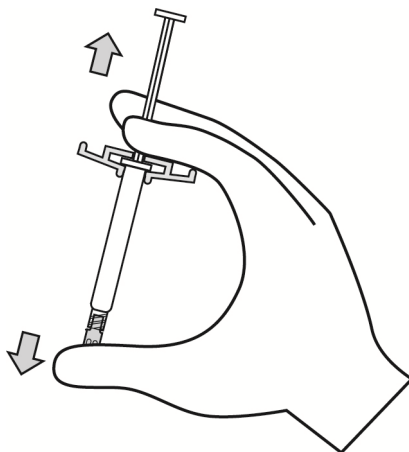
Stungulyfið, forðadreifan er einnota. Fyrir gjöf á að skoða dreifuna með tilliti til aðskotaefna. Hana má ekki nota ef hún er ekki laus við aðskotaefni.

Pakkningin inniheldur áfyllta sprautu og 2 öryggisnálar (1½ tommu 22 gauge nál [38,1 mm x 0,72 mm] og 1 tommu 23 gauge nál [25,4 mm x 0,64 mm]) til inndælingar í vöðva. Xeplion fæst einnig í pakkningu fyrir upphafsmeðferð sem inniheldur tvær áfylltar sprautur (150 mg + 100 mg) og 2 öryggisnálar til viðbótar.



- (1) 22G x 1½" (grátt tengi)
- (2) 23G x 1" (blátt tengi)
- (3) Áfyllt sprauta
- (4) Tengi
- (5) Lok

1. Hristið sprautuna kröftuglega í a.m.k. 10 sekúndur til að tryggja að dreifan verði einsleit.



2. Veljið viðeigandi nál.

Gefa á fyrri upphafsskammtinn af Xeplion (150 mg) á 1. degi í AXLARVÖÐVA með nálinni sem er ætluð til inndælingar í AXLARVÖÐVA. Seinni upphafsskammtinn af Xeplion (100 mg) á einnig að gefa í AXLARVÖÐVA, einni viku síðar (á 8. degi), með nálinni sem er ætluð til inndælingar í AXLARVÖÐVA.

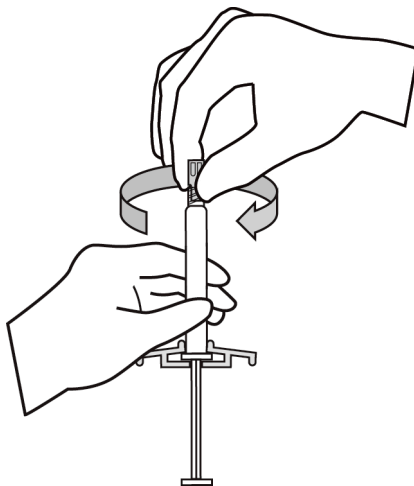
Ef sjúklingurinn er að skipta frá langverkandi risperidon stungulyfi yfir í Xeplion má gefa fyrstu Xeplion inndælinguna (á bilinu frá 25 mg til 150 mg) í annaðhvort AXLARVÖÐVA eða ÞJÓVÖÐVA með viðeigandi nál fyrir stungustaðinn á þeim tíma þegar næsta lyfjagjöf var áætluð.

Eftir það má gefa viðhaldsmeðferð með mánaðarlegri inndælingu í annaðhvort AXLARVÖÐVA eða ÞJÓVÖÐVA með viðeigandi nál fyrir stungustaðinn.

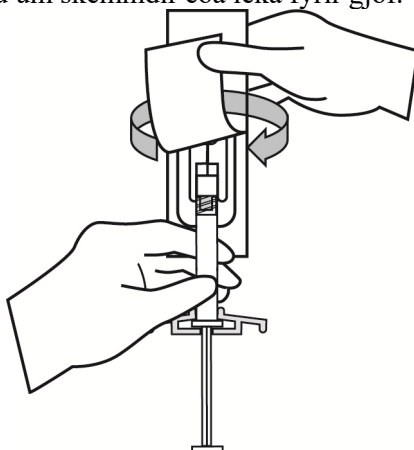
Þegar lyfið er gefið í AXLARVÖÐVA skal nota 1 tommu **23** gauge nál (25,4 mm x 0,64 mm) (nál með **bláu** tengi) ef sjúklingur vegur < 90 kg en ef sjúklingur vegur ≥ 90 kg skal nota 1½ tommu, **22** gauge nál (38,1 mm x 0,72 mm) (nál með **gráu** tengi).

Þegar lyfið er gefið í ÞJÓVÖÐVA skal nota 1½ tommu, **22** gauge nál (38,1 mm x 0,72 mm) (nál með **gráu** tengi).

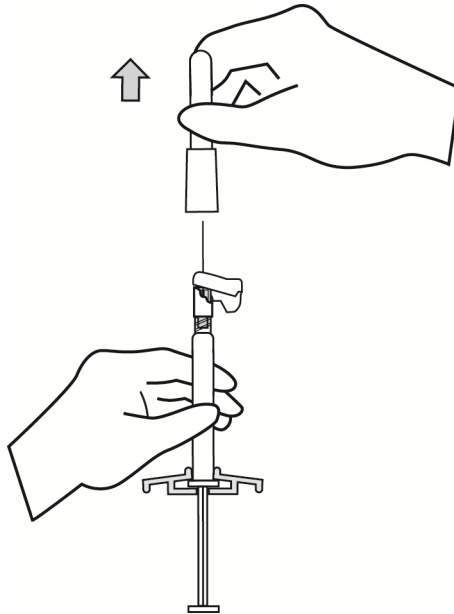
3. Haldið sprautunni þannig að lokið snúi upp og fjarlægið lokið með því að snúa því varlega.



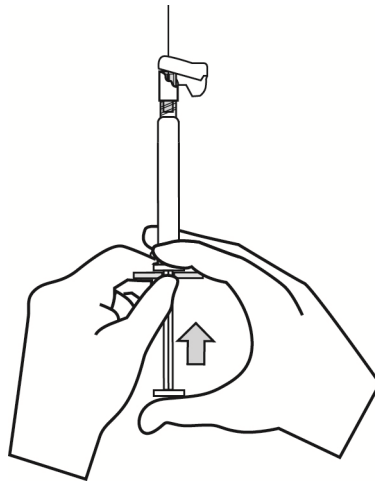
4. Flettið plastbólupokann að hálfu utan af öryggisnálinni. Grípið um nálarlíðrið með því að nota plastbólupokann. Haldið sprautunni þannig að oddurinn vísi upp. Festið öryggisnálinna á sprautuna með því að snúa varlega til að forðast sprungur eða skemmdir á nálartenginu. Ávallt skal athuga hvort merki séu um skemmdir eða leka fyrir gjöf.



5. Dragið nálarlíðrið af nálinni með því að toga beint. Snúið ekki slíðrinu, því að nálin gæti losnað frá sprautunni.

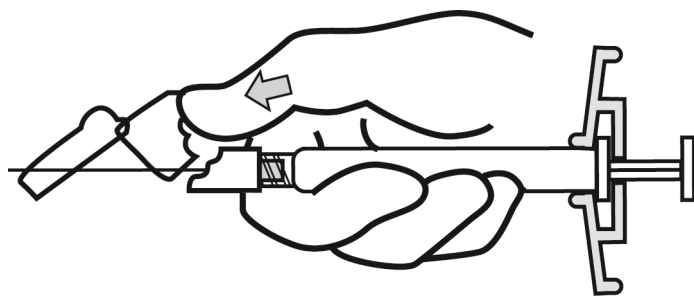


6. Snúið sprautunni með áfastri nálinni þannig að nálin vísi upp svo að hægt sé að losa loft úr sprautunni. Losið loftið úr sprautunni með því að ýta stimplinum varlega fram.

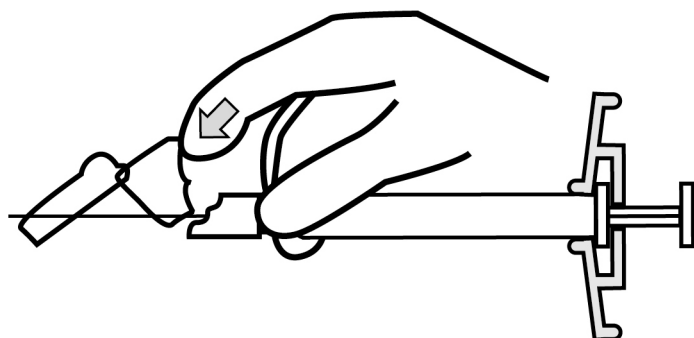


7. Tæmið rólega allt innihaldið djúpt í axlar- eða þjónvöðva sjúklingsins. **Lyfið má hvorki gefa í æð né undir húð.**
8. Notið þumal eða fingur annarrar handar (8a, 8b) eða slétt yfirborð (8c) til að virkja nálaröryggiskerfið að lokinni inndælingu. Búnaðurinn er virkur, þegar smellur heyrir. Fleygið sprautunni ásamt nálinni með réttum hætti.

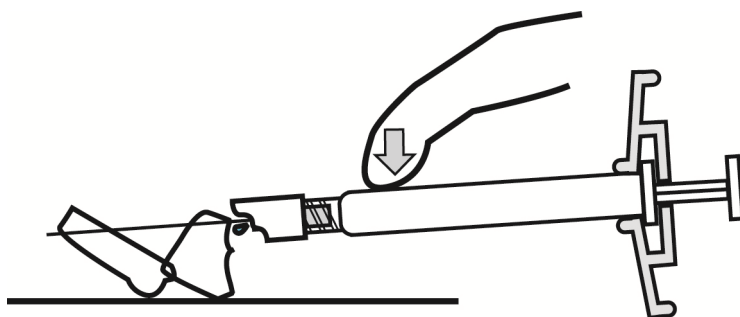
8a



8b



8c



Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.