

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xeplion 25 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija  
Xeplion 50 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija  
Xeplion 75 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija  
Xeplion 100 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija  
Xeplion 150 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### 25 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 39 mg paliperidono palmitato 0,25 ml, atitinkančio 25 mg paliperidono (*paliperidonum*).

### 50 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 78 mg paliperidono palmitato 0,5 ml, atitinkančio 50 mg paliperidono (*paliperidonum*).

### 75 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 117 mg paliperidono palmitato 0,75 ml, atitinkančio 75 mg paliperidono (*paliperidonum*).

### 100 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 156 mg paliperidono palmitato 1 ml, atitinkančio 100 mg paliperidono (*paliperidonum*).

### 150 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 234 mg paliperidono palmitato 1,5 ml, atitinkančio 150 mg paliperidono (*paliperidonum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija  
Suspensija yra baltos arba beveik baltos spalvos. Suspensijos pH yra neutralus (maždaug 7,0).

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Xeplion skiriamas šizofrenija sergančių suaugusių pacientų, kurių būklė stabilizuota paliperidonu arba risperidonu, palaikomajam gydymui.

Atrinktus suaugusius šizofrenija sergančius pacientus, kuriems anksčiau pasireiškė atsakas į gydymą geriamaisiais paliperidonu arba risperidonu, Xeplion galima gydyti be išankstinio būklės stabilizavimo geriamaisiais vaistiniais preparatais, jei psichozės simptomai yra lengvi ar vidutinio sunkumo ir reikia gydyti ilgai veikiančiais injekciniais vaistiniais preparatais.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

### Dozavimas

Rekomenduojama gydymą Xeplion pradėti vartojant 150 mg dozę 1-ąją gydymo dieną ir 100 mg dozę po savaitės (8-tąją dieną); abi dozės reikia leisti į deltinį raumenį, kad būtų greitai pasiektos terapinės koncentracijos (žr. 5.2 skyrių). Trečioji dozė turi būti suleista praėjus vienam mėnesiui po antrosios pradinės dozės pavartojimo. Rekomenduojama mėnesinė palaikomoji dozė yra 75 mg; kai kuriems pacientams (priklausomai nuo konkretaus paciento toleravimo ir [arba] vaistinio preparato veiksmingumo) gali būti naudinga didesnė arba mažesnė dozė iš rekomenduojamo 25-150 mg diapazono. Turintiems antsvorio arba nutukusiems pacientams gali reikėti dozių iš viršutinės diapazono dalies (žr. 5.2 skyrių). Po antrosios pradinės dozės, mėnesines palaikomasias dozes galima leisti į deltinį arba sėdmens raumenį.

Palaikomąją dozę galima koreguoti kas mėnesį. Koreguojant dozę, reikia atsižvelgti į Xeplion pailginto veikimo savybes (žr. 5.2 skyrių), nes visas palaikomųjų dozių poveikis gali akivaizdžiai pasireikšti tik po kelių mėnesių.

#### *Xeplion vartojimas vietoje geriamojo pailginto atpalaidavimo paliperidono arba geriamojo risperidono*

Gydymą Xeplion reikia pradėti kaip nurodyta anksčiau 4.2 skyriaus pradžioje. Palaikomojo gydymo metu vartojant mėnesinę Xeplion dozę, pacientai, anksčiau pasiekę stabilią būklę, vartojant skirtingas paliperidono pailginto atpalaidavimo tablečių dozes, gali pasiekti panašią paliperidono pusiausvyros apykaitos ekspoziciją vartojant injekcijas. Palaikomosios Xeplion dozės, reikalingos pasiekti panašiai pusiausvyros apykaitos ekspozicijai, yra nurodytos toliau:

<b>Paliperidono pailginto atpalaidavimo tablečių ir Xeplion dozės, kurių reikia, kad būtų pasiekta panaši paliperidono pusiausvyros apykaitos ekspozicija palaikomojo gydymo metu</b>	
<b>Anksčiau vartota paliperidono pailginto atpalaidavimo tablečių dozė</b>	<b>Xeplion injekcija</b>
3 mg kasdien	25-50 mg kas mėnesį
6 mg kasdien	75 mg kas mėnesį
9 mg kasdien	100 mg kas mėnesį
12 mg kasdien	150 mg kas mėnesį

Anksčiau vartotų geriamojo paliperidono arba geriamojo risperidono vartojimą galima nutraukti pradėdant gydymą Xeplion. Kai kuriems pacientams gali būti naudingas laipsniškas nutraukimas. Kai kuriems pacientams, pereinantiems nuo didesnių geriamojo paliperidono dozių (pvz., 9-12 mg per parą) prie Xeplion injekcijų į sėdmens raumenis, pirmuosius 6 mėnesius po gydymo pakeitimo ekspozicija kraujo plazmoje gali būti mažesnė. Todėl pirmuosius 6 mėnesius kaip alternatyvą galima apsvarstyti skirti injekcijas į deltinį raumenį.

#### *Xeplion vartojimas vietoje ilgai veikiančios risperidono injekcijos*

Pradedant vartoti vietoje ilgai veikiančios risperidono injekcijos, gydymą Xeplion reikia pradėti vietoje kitos planinės injekcijos. Po to Xeplion reikia vartoti kas mėnesį. Tokiu atveju, vienos savaitės gydymo pradžios plano, įskaitant injekcijas į raumenis (atitinkamai 1 ir 8 dieną), aprašyto anksčiau 4.2 skyriuje, taikyti nereikia. Pacientai, kurių būklė anksčiau stabilizuota skirtingų ilgai veikiančio risperidono dozių injekcijomis, gali pasiekti panašią paliperidono pusiausvyros apykaitos ekspoziciją, esant tokioms palaikomojo gydymo mėnesinėms Xeplion dozėms, kaip nurodyta toliau:

<b>Ilgai veikiančios risperidono injekcijos ir Xeplion dozės, kurių reikia, kad būtų pasiekta panaši paliperidono pusiausvyros apykaitos ekspozicija</b>	
<b>Anksčiau vartota ilgai veikiančios risperidono injekcijos dozė</b>	<b>Xeplion injekcija</b>
25 mg kas 2 savaites	50 mg kas mėnesį
37,5 mg kas 2 savaites	75 mg kas mėnesį
50 mg kas 2 savaites	100 mg kas mėnesį

Vaistinių preparatų nuo psichozės vartojimas turi būti nutraukiamas pagal atitinkamą skyrimo informaciją. Jeigu nutraukiamas Xeplion vartojimas, reikia atsižvelgti į jo pailginto atpalaidavimo savybes. Reikia periodiškai iš naujo įvertinti vaistinių preparatų nuo ekstrapiramidinių simptomų (EPS) tolesnio vartojimo būtinybę.

### Praleistos dozės

#### *Kaip išvengti dozių praleidimo*

Antrąją pradinę Xeplion dozę rekomenduojama skirti praėjus vienai savaitei po pirmosios dozės. Siekiant išvengti dozės praleidimo, antrąją dozę pacientams galima skirti 4 dienas prieš nustatytą dieną po vienos savaitės (8-ąją dieną) arba 4 dienas po jos. Panašiu principu po gydymo pradžios režimo kas mėnesį rekomenduojama skirti ir trečiąją bei paskesnes injekcijas. Siekiant išvengti mėnesinės dozės praleidimo, pacientams galima skirti injekciją ne anksčiau kaip 7 dienas prieš mėnesinės injekcijos dieną arba ne vėliau kaip 7 dienas po jos.

Praleidus planuotą antrosios Xeplion injekcijos datą (8-ąją dieną  $\pm$  4 dienos), rekomenduojamas pakartotinės gydymo pradžios planas priklauso nuo laiko, praėjusio po pirmosios paciento injekcijos.

#### *Praleista antroji pradinė dozė (< 4 savaitės po pirmosios injekcijos)*

Jeigu po pirmosios injekcijos praėjo mažiau nei 4 savaitės, antrąją 100 mg injekciją į deltinį raumenį reikia suleisti kuo greičiau. Trečioji 75 mg Xeplion injekcija į deltinį arba sėdmens raumenį leidžiama praėjus 5 savaitėms po pirmosios injekcijos (nepriklausomai nuo antrosios injekcijos suleidimo laiko). Toliau 25 mg-150 mg injekcijas (priklausomai nuo konkretaus paciento toleravimo ir [arba] vaistinio preparato veiksmingumo) į deltinį arba sėdmens raumenį reikia skirti normaliai kas mėnesį.

#### *Praleista antroji pradinė dozė (4-7 savaitės po pirmosios injekcijos)*

Jeigu po pirmosios Xeplion injekcijos praėjo nuo 4 iki 7 savaičių, atnaujinti gydymą dviem 100 mg injekcijomis reikia sekančiai:

1. suleisti injekciją į deltinį raumenį kuo greičiau,
2. suleisti kitą injekciją į deltinį raumenį po vienos savaitės,
3. tęsti 25 mg-150 mg injekcijų (priklausomai nuo konkretaus paciento toleravimo ir [arba] vaistinio preparato veiksmingumo) į deltinį arba sėdmens raumenį normalų ciklą kas mėnesį.

#### *Praleista antroji pradinė dozė (> 7 savaitės po pirmosios injekcijos)*

Jeigu po pirmosios Xeplion injekcijos praėjo daugiau nei 7 savaitės, pradėkite gydymą kaip nurodyta gydymo Xeplion pradžios rekomendacijoje aukščiau.

#### *Praleista mėnesinė palaikomoji dozė (nuo 1 mėnesio iki 6 savaičių)*

Po gydymo pradžios rekomenduojama tęsti Xeplion injekcijų ciklą kas mėnesį. Jeigu po paskutiniosios injekcijos praėjo mažiau nei 6 savaitės, tuomet anksčiau nustatytą dozę reikia suleisti kuo greičiau, o toliau injekcijas leisti kas mėnesį.

#### *Praleista mėnesinė palaikomoji dozė (nuo > 6 savaičių iki 6 mėnesių)*

Jeigu po paskutiniosios Xeplion injekcijos praėjo daugiau nei 6 savaitės, gydymą rekomenduojama tęsti toliau nurodytu būdu.

#### *Pacientams, kurie buvo stabilizuoti naudojant 25-100 mg dozes*

1. suleisti injekciją į deltinį raumenį kuo greičiau, skiriant tą pačią dozę, kuri buvo nustatyta pacientui anksčiau,
2. suleisti antrąją injekciją į deltinį raumenį (tą pačią dozę) po vienos savaitės (8-ąją dieną),
3. tęsti 25 mg-150 mg injekcijų (priklausomai nuo konkretaus paciento toleravimo ir [arba] vaistinio preparato veiksmingumo) į deltinį arba sėdmens raumenį normalų ciklą kas mėnesį.

#### *Pacientams, kurie buvo stabilizuoti naudojant 150 mg dozę*

1. suleisti 100 mg dozės injekciją į deltinį raumenį kuo greičiau,
2. suleisti antrąją 100 mg dozės injekciją į deltinį raumenį po vienos savaitės (8-ąją dieną),

3. tęsti 25 mg-150 mg injekcijų (priklausomai nuo konkretaus paciento toleravimo ir [arba] vaistinio preparato veiksmingumo) į deltinį arba sėdmens raumenį normalų ciklą kas mėnesį.

#### *Praleista mėnesinė palaikomoji dozė (> 6 mėnesius)*

Jeigu po paskutinės Xeplion injekcijos praėjo daugiau nei 6 mėnesiai, pradėkite gydymą kaip nurodyta gydymo Xeplion pradžios rekomendacijoje aukščiau.

#### Ypatingosios populiacijos

##### *Senyviems pacientams*

Saugumas ir veiksmingumas > 65 metų amžiaus senyviems pacientams nebuvo nustatytas.

Apskritai, senyviems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, rekomenduojamos tokios pat Xeplion dozės kaip jaunesniems suaugusiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali. Vis dėlto, senyvų pacientų inkstų funkcija gali būti susilpnėjusi, todėl gali reikėti dozę keisti (dozavimo rekomendacijas pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, žr. toliau esančiame skyrelyje “Sutrikusi inkstų funkcija”).

##### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Sisteminių Xeplion tyrimų su pacientais, sergančiais inkstų funkcijos sutrikimu, neatlikta (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, sergantiems nedideliu inkstų funkcijos sutrikimu (kai kreatinino klirensas yra nuo  $\geq 50$  iki  $< 80$  ml/min.), rekomenduojama pradėti gydymą Xeplion 100 mg doze 1-ąją gydymo dieną ir 75 mg doze po vienos savaitės; abi dozes reikia leisti į deltinį raumenį. Rekomenduojama mėnesinė palaikomoji dozė yra 50 mg, o galimų dozių diapazonas (priklausomai nuo paciento toleravimo ir [arba] vaistinio preparato veiksmingumo) yra 25-100 mg.

Xeplion nerekomenduojama skirti pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kai kreatinino klirensas yra  $< 50$  ml/min.) (žr. 4.4 skyrių).

##### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Remiantis patirtimi su geriamuoju paliperidonu, nedideliu arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams dozės keisti nereikia. Kadangi paliperidono tyrimų su sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu sergančiais pacientais neatlikta, tokius pacientus rekomenduojama gydyti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

##### *Vaikų populiacija*

Xeplion saugumas ir veiksmingumas  $< 18$  metų amžiaus vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Xeplion skirtas tik leisti į raumenis. Jo negalima vartoti jokiais kitais būdais. Jį reikia švirkšti lėtai ir giliai į deltinį ar sėdmens raumenį. Visas injekcijas turi atlikti profesionalus sveikatos priežiūros darbuotojas. Visą dozę reikia sušvirkšti vienos injekcijos metu. Negalima dalyti dozės į kelias injekcijas.

1-osios ir 8-osios dienos pradinės dozės reikia leisti į deltinį raumenį, kad būtų greitai pasiektos terapinės koncentracijos (žr. 5.2 skyrių). Po antrosios pradinės dozės, mėnesines palaikomojias dozes galima leisti į deltinį arba sėdmens raumenį. Jeigu injekcijos vietą skauda ir diskomfortas injekcijos vietoje nėra gerai toleruojamas, reikia keisti injekcijos atlikimo vietą iš sėdmens raumens į deltinį raumenį (arba atvirkščiai) (žr. 4.8 skyrių). Taip pat rekomenduojama injekcijas atlikti pakaitomis į kairę arba dešinę puses (žr. toliau).

Nurodymai, kaip paruošti ir vartoti Xeplion, pateikti pakuotės lapelyje (informacijoje, skirtoje sveikatos priežiūros specialistams).

#### *Švirkštimas į deltinį raumenį*

Rekomenduojamas adatos dydis pradinių ir palaikomųjų Xeplion dozių švirkštimui į deltinį raumenį priklauso nuo paciento kūno masės. Jeigu pacientas sveria  $\geq 90$  kg, rekomenduojama naudoti 38,1 mm x 0,72 mm (1½ colio, 22 dydžio) adata. Jeigu pacientas sveria  $< 90$  kg, rekomenduojama naudoti 25,4 mm x 0,64 mm (1 colio, 23 dydžio adata). Injekcijas į deltinį raumenį reikia atlikti pakaitomis į abu deltinius raumenis.

#### *Švirkštimas į sėdmens raumenį*

Palaikomasias Xeplion dozes į sėdmens raumenį rekomenduojama leisti 38,1 mm x 0,72 mm (1½ colio, 22 dydžio) adata. Injekciją reikia atlikti į viršutinį išorinį sėdmens srities kvadrantą. Injekcijas į sėdmens raumenį reikia atlikti pakaitomis į abu sėdmens raumenis.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, risperidonui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Skyrimas ūminės ažitacijos arba sunkios psichozinės būklės pacientams

Xeplion negalima skirti ūminės ažitacijos ar sunkios psichozinės būklės gydymui, kai reikia užtikrinti neatidėliojamą ligos simptomų kontrolę.

#### QT intervalas

Paliperidoną reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems diagnozuota širdies ir kraujagyslių liga arba kurių kraujo giminaičiams buvo nustatytas QT intervalo pailgėjimas, ir pacientams, kartu vartojantiems vaistinių preparatų, galinčių pailginti QT intervalą.

#### Piktybinis neurolepsinis sindromas

Gauta pranešimų, kad vartojant paliperidoną pasireiškė piktybinis neurolepsinis sindromas (PNS), kuriam būdinga hipertermija, raumenų sąstingis, autonominės nervų sistemos nestabilumas, sąmonės sutrikimai ir kreatino fosfokinazės koncentracijos serume padidėjimas. Papildomi klinikiniai požymiai gali būti mioglobinurija (rabdomiolizė) ir ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas. Jeigu pacientui pasireiškia PNS būdingų požymių arba simptomų, reikia nutraukti paliperidono vartojimą.

#### Vėlyvoji diskinezija / ekstrapiramidiniai simptomai

Vaistiniai preparatai, turintys dopamino receptorių antagonistų savybių, buvo susieti su vėlyvosios diskinezijos, kuriai būdingi ritmiški, nevalingi judesiai (daugiausia liežuvio ir [arba] veido), atsiradimu. Jeigu atsiranda vėlyvosios diskinezijos požymių arba simptomų, reikia nutraukti visų vaistinių preparatų nuo psichozės, įskaitant paliperidono, vartojimą.

Reikia imtis atsargumo priemonių pacientams, kartu vartojantiems psichostimuliatorius (pvz., metilfenidatą) ir paliperidoną, nes koreguojant vieno arba abiejų vaistinių preparatų dozes, gali pasireikšti ekstrapiramidiniai simptomai. Stimuliuojantį gydymą nutraukti rekomenduojama palaipsniui (žr. 4.5 skyrių).

#### Leukopenija, neutropenija ir agranulocitozė

Buvo gauta pranešimų apie leukopeniją, neutropeniją ir agranulocitozė, vartojant Xeplion. Poregistracinio stebėjimo metu labai retai ( $< 1/10\ 000$  pacientų) buvo gauta pranešimų apie agranulocitozė. Pacientus, kuriems anksčiau buvo kliniškai reikšmingas sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius arba vaisto sukelta leukopenija ar neutropenija, reikia stebėti pirmuosius kelis gydymo mėnesius ir, atsiradus pirmiesiems kliniškai reikšmingo baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus

sumažėjimo požymiams, kurių atsiradimui nėra kitų priežasčių, reikia apsvarstyti gydymo Xeplion nutraukimą. Pacientus, kuriems yra kliniškai reikšminga neutropenija, reikia atidžiai stebėti dėl karščiavimo ar kitų infekcijos simptomų ir požymių, ir, atsiradus tokiems simptomams ar požymiams, nedelsiant gydyti. Pacientams, kuriems yra sunki neutropenija (bendras neutrofilų skaičius  $< 1 \times 10^9/l$ ), reikia nutraukti gydymą Xeplion ir stebėti baltųjų kraujo ląstelių skaičių tol, kol jis taps normalus.

### Padidėjusio jautrumo reakcijos

Pacientams, kurie anksčiau toleravo geriamąjį risperidoną arba geriamąjį paliperidoną, poregistracinio stebėjimo metu retais atvejais nustatytos anafilaksinės reakcijos (žr. 4.1 ir 4.8 skyrius).

Jeigu pasireiškia padidėjusio jautrumo reakcijos, reikia nutraukti gydymą Xeplion, skirti kliniškai tinkamas palaikomošias priemones ir pacientą stebėti tol, kol požymiai ir simptomai išnyks (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

### Hiperglikemija ir cukrinis diabetas

Gydymo paliperidonu metu buvo gauta pranešimų apie hiperglikemiją, cukrinį diabetą ir jau esančio diabeto paūmėjimą, įskaitant diabetinę komą ir ketoacidozę. Rekomenduojama tinkamai stebėti pacientų būklę pagal galiojančias gydymo antipsichoziniais vaistinėmis preparatais gaires. Pacientus, gydomus Xeplion, reikia stebėti dėl hiperglikemijos simptomų (tokių, kaip polidipsija, poliurija, polifagija ir silpnumas), ir pacientams, sergantiems cukriniu diabetu, reikia reguliariai tikrinti, ar nepablogėjo gliukozės kontrolė.

### Svorio padidėjimas

Buvo gauta pranešimų apie žymų kūno svorio padidėjimą vartojant Xeplion. Svoris turi būti reguliariai tikrinamas.

### Vartojimas pacientams, turintiems nuo prolaktino priklausomų navikų

Remiantis audinio kultūrų tyrimų duomenimis, galima daryti prielaidą, kad prolaktinas stimuliuoja žmogaus krūtų navikų ląstelių augimą. Nors klinikiniai ir epidemiologiniai tyrimai aiškios sąsajos su vaistinių preparatų nuo psichozės vartojimu neparodė, pacientams su atitinkama anamneze šiuos vaistinius preparatus reikia skirti atsargiai. Paliperidoną reikia atsargiai skirti pacientams, turintiems galbūt nuo prolaktino priklausomų navikų.

### Ortostatinė hipotenzija

Dėl alfa adrenoreceptorių blokados paliperidonas kai kuriems pacientams gali sukelti ortostatinę hipotenziją.

Trijų placebo kontroliuojamų 6 savaičių trukmės geriamojo paliperidono pailginto atpalaidavimo tablečių fiksuotų (3, 6, 9 ir 12 mg) dozių tyrimų jungtiniais duomenimis, ortostatinė hipotenzija pasireiškė 2,5 % asmenų, vartojusių paliperidoną, palyginti su 0,8 % asmenų, vartojusių placebo. Xeplion reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems diagnozuota širdies ir kraujagyslių liga (pvz., širdies nepakankamumas, miokardo infarktas arba išemija, laidumo sutrikimai), smegenų kraujagyslių liga arba būklės, kurioms esant yra tikėtina hipotenzija (pvz., dehidratacija ir hipovolemija).

### Prieuoliai

Xeplion reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra buvę prieuolių arba kitų būklių, dėl kurių gali būti sumažėjęs prieuolių slenkstis.

### Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų funkcijos sutrikimu sergančių pacientų plazmoje paliperidono koncentracijos yra didesnės, todėl nedideliu inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams rekomenduojama koreguoti dozę.

Xeplion nerekomenduojama skirti pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kai kreatinino klirensas yra < 50 ml/min.) (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

#### Sutrikusi kepenų funkcija

Duomenų apie pacientus, sergančius sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (C klasės pagal *Child-Pugh*), nėra. Tokiems pacientams paliperidoną rekomenduojama skirti atsargiai.

#### Senyvi demencija sergantys pacientai

Xeplion tyrimų su senyvais demencija sergančiais pacientais neatlikta. Senyviems demencija sergantiems pacientams, kuriems yra insulto rizikos veiksnių, Xeplion skirti reikia atsargiai.

Manoma, kad toliau aprašyta risperidono vartojimo patirtis tinka ir paliperidonui.

#### *Bendrasis mirtingumas*

17 kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metaanalizės duomenimis, senyvų demencija sergančių pacientų, gydytų kitais atipiniais vaistiniais preparatais nuo psichozės (įskaitant risperidoną, aripiprazolą, olanzapiną ir kvetiapiną), mirtingumo rizika, palyginti su placebo, buvo didesnė. Risperidonu gydytų pacientų grupėje mirtingumas siekė 4 %, palyginti su 3,1 % placebo grupėje.

#### *Cerebrovaskulinės nepageidaujamos reakcijos*

Atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu tam tikrų atipinių vaistinių preparatų nuo psichozės (įskaitant risperidoną, aripiprazolą ir olanzapiną) skiriant demencija sergantiems pacientams, cerebrovaskulinių nepageidujamų reakcijų rizika padidėjo maždaug 3 kartus. Šios rizikos padidėjimo mechanizmas nežinomas.

#### Parkinsono liga ir demencija, kai nustatoma Lewy kūnelių

Skiriant Xeplion pacientams, sergantiems Parkinsono liga arba demencija, kai nustatoma Lewy kūnelių (DLK), gydytojas turi įvertinti tokio gydymo naudos ir rizikos santykį, nes abiejų grupių pacientams gali būti padidėjusi piktybinio neurolepsinio sindromo ir padidėjusio jautrumo vaistiniams preparatams nuo psichozės rizika. Šio jautrumo padidėjimas gali pasireikšti ekstrapiramidiniais simptomais, taip pat sumišimu, pojūčių susilpnėjimu bei su dažniais griuvimais susijusiu nuo padėties priklausomu nestabilumu.

#### Priapizmas

Buvo pranešimų, kad vaistiniai preparatai nuo psichozės (įskaitant risperidoną) su alfa adrenoreceptorius blokuojančiu poveikiu sukelia priapizmą. Stebėjimo po vaistinio preparato patekimo į rinką laikotarpiu taip pat buvo gauta pranešimų apie priapizmą, pasireiškusį vartojant geriamąjį paliperidoną, kuris yra risperidono veiklusis metabolitas. Pacientus reikia perspėti, kad nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu skausminga erekcija nesibaigia per 4 valandas.

#### Kūno termoreguliacija

Vaistiniams preparatams nuo psichozės priskiriama savybė trikdyti organizmo gebą sumažinti bazinę kūno temperatūrą. Rekomenduojama tinkamai prižiūrėti pacientus, kuriems yra skiriama Xeplion ir kurių bazinė kūno temperatūra dėl tam tikrų aplinkybių gali padidėti (pvz., intensyviai sportuojant, būnant labai karštoje aplinkoje, kartu vartojant anticholinerginių savybių turinčių vaistinių preparatų arba netekus skysčių).

#### Venų tromboembolija

Vartojant vaistinius preparatus nuo psichozės buvo pranešta apie venų tromboembolijos (VTE) atvejus. Vaistiniais preparatais nuo psichozės gydomi pacientai dažnai turi įgytų VTE rizikos veiksnių,



todėl prieš pradėdant gydymą Xeplion ir gydymo metu, reikia nustatyti visus galimus VTE rizikos veiksnius ir imtis atsargumo priemonių.

#### Antiemetinis poveikis

Ikiklinikiniuose tyrimuose buvo nustatytas antiemetinis paliperidono poveikis. Šis poveikis, pasireiškęs žmogui, gali maskuoti tam tikrų vaistinių preparatų perdozavimo arba tam tikrų būklių (pvz., žarnų nepraeinamumo, Reye sindromo ir smegenų naviko) požymius ir simptomus.

#### Vartojimas

Reikia imtis atsargumo priemonių, kad Xeplion atsitiktinai nebūtų sušvirkštas į kraujagyslę.

#### Operacinis suglebusios rainelės sindromas

Operacinis suglebusios rainelės sindromas (OSRS) kataraktos operacijos metu buvo stebėtas pacientams, gydomiems alfa 1a adrenerginį antagonistinį poveikį turinčiais vaistiniais preparatais, tokiais kaip Xeplion (žr. 4.8 skyrių).

OSRS gali padidinti akių komplikacijų riziką operacijos metu ir po operacijos. Akių chirugas turi žinoti prieš operaciją, kad pacientas vartoja arba anksčiau vartojo alfa 1a adrenerginį antagonistinį poveikį turinčių vaistinių preparatų. Alfa 1a adrenerginį antagonistinį poveikį turinčių vaistų vartojimo nutraukimo prieš kataraktos operaciją galima naudoti nebuvus iširta ir privalo būti palyginta su antipsichozinio gydymo nutraukimo rizika.

#### Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Xeplion reikia atsargiai skirti kartu su QT intervalą pailginančiais vaistiniais preparatais (pvz., IA klasės vaistiniais preparatais nuo aritmijos [pvz., chinidinu, dizopiramidu] ir III klasės vaistiniais preparatais nuo aritmijos [pvz., amjodaronu, sotaloliu], kai kuriais antihistamininiais preparatais, kai kuriais kitais vaistiniais preparatais nuo psichozės ir kai kuriais vaistiniais preparatais nuo maliarijos [pvz., meflokvinu]). Šis sąrašas yra orientacinio pobūdžio ir neišsamus.

#### Galimas Xeplion poveikis kitiems vaistams

Kliniškai reikšmingos paliperidono farmakokinetinės sąveikos su vaistiniais preparatais, metabolizuojamais P-450 citochromo izofermentų, nesitikima.

Dėl pagrindinio paliperidono poveikio centrinei nervų sistemai (CNS) (žr. 4.8 skyrių) Xeplion reikia vartoti atsargiai kartu su kitais centrinio poveikio vaistiniais preparatais (pvz., preparatais nuo nerimo, dauguma vaistinių preparatų nuo psichozės, migdomaisiais, opiatais ir t. t.) arba alkoholiu.

Paliperidonas gali turėti antagonistinį poveikį levodopai ir kitiems dopamino agonistams. Jeigu šių vaistinių preparatų būtina vartoti kartu (ypač sergant galutinės stadijos Parkinsono liga), reikia skirti mažiausią efektyvią kiekvieno vaistinio preparato dozę.

Kadangi Xeplion gali sukelti ortostatinę hipotenziją (žr. 4.4 skyrių), kartu vartojant kitas tokį poveikį galinčias sukelti vaistines medžiagas (pvz., kitus vaistinius preparatus nuo psichozės, triciklius antidepresantus), gali būti stebimas adityvus poveikis.

Patartina atsargiai skirti paliperidoną kartu su vaistiniais preparatais, turinčiais traukulių slenkstį mažinančią poveikį (t. y. fenotiaziniais arba butirofenonais, tricikliais arba SSRI grupės antidepresantais, tramadolu, meflokvinu ir t. t.).

Pusiausvyros apykaitos metu skiriant geriamojo paliperidono pailginto atpalaidavimo tabletes (12 mg vieną kartą per parą) kartu su valproato seminatrio druskos pailginto atpalaidavimo tabletėmis (nuo 500 mg iki 2 000 mg vieną kartą per parą), valproato pusiausvyros apykaitos farmakokinetinės savybės nepakito.

Xeplion sąveikos su ličiu tyrimų neatlikta, tačiau nepanašu, kad tarp šių preparatų būtų farmakokinetinė sąveika.

#### Galimas kitų vaistų poveikis Xeplion

Tyrimai *in vitro* rodo, kad CYP 2D6 ir CYP 3A4 izofermentai gali minimaliai dalyvauti paliperidono metabolizme, bet tyrimų *in vitro* ir *in vivo* duomenimis, nėra požymių, kad minėti izofermentai turėtų reikšmingos įtakos paliperidono metabolizmui. Geriamąjį paliperidoną vartojant kartu su stipriu CYP 2D6 izofermentų inhibitoriumi paroksetinu, kliniškai reikšmingo poveikio paliperidono farmakokinetikai stebėta nebuvo.

Kartu skiriant geriamojo pailginto atpalaidavimo paliperidono vieną kartą per parą su karbamazepino 200 mg du kartus per parą, paliperidono pusiausvyros apykaitos vidutinė  $C_{max}$  ir AUC sumažėjo maždaug 37 %. Šis sumažėjimas yra daugiausiai dėl paliperidono klirensu per inkstus padidėjimo 35 %, kurį per inkstų P-glikoproteino aktyvinimą sukelia karbamazepinas. Nežymus su šlapimu išskirto nepakitusios veikliosios medžiagos kiekio sumažėjimas leidžia daryti prielaidą, kad kartu skiriamo karbamazepino poveikis paliperidono CYP metabolizmui ar jo bioprieinamumui yra mažas. Paliperidono koncentracija kraujo serume galėtų labiau sumažėti skiriant didesnes karbamazepino dozes. Pradedant gretutinį gydymą karbamazepinu Xeplion dozė turi būti iš naujo įvertinta ir, jei reikia, padidinta. Atvirkštinio atveju, nutraukiant gydymą karbamazepinu, Xeplion dozė turi būti iš naujo įvertinta ir, jei reikia, sumažinta.

Vienkartinę 12 mg geriamojo paliperidono pailginto atpalaidavimo tabletės dozę skiriant kartu su valproato seminatrio druskos pailginto atpalaidavimo tabletėmis (dviem 500 mg tabletėmis vieną kartą per parą), paliperidono  $C_{max}$  ir AUC padidėjo maždaug 50 %, galimai dėl padidėjusio geriamojo preparato absorbcijos. Kadangi poveikio sisteminiam klirensui nebuvo stebėta, kliniškai reikšmingos sąveikos tarp valproato seminatrio druskos pailginto atpalaidavimo tablečių ir Xeplion injekcijos į raumenis nesitikima. Šios sąveikos tyrimų su Xeplion neatlikta.

#### Xeplion vartojimas kartu su risperidonu arba su geriamuoju paliperidonu

Kadangi paliperidonas yra pagrindinis aktyvus risperidono metabolitas, reikia imtis atsargumo priemonių, kai Xeplion vartojamas kartu su risperidonu arba geriamuoju paliperidonu ilgą laiką. Saugumo duomenys, apimantys Xeplion vartojimą kartu su kitais antipsichoziniais vaistiniais preparatais, yra riboti.

#### Xeplion vartojimas kartu su psichostimuliacijomis

Su paliperidonu kartu vartojamas psichostimuliacijos (pvz., metilfenidatas) gali sukelti ekstrapiramidinius simptomus keičiant gydymą vienu ar abiem vaistiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių).

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie paliperidono vartojimą nėštumo metu nėra. Į raumenis leidžiamo paliperidono palmitato ir geriamojo paliperidono tyrimai su gyvūnais teratogeninio poveikio neparodė, bet pasireiškė kitokio pobūdžio toksinis poveikis reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Naujagimiams, kurių motinos trečiuoju nėštumo trimestru vartojo paliperidono, po gimimo yra padidėjusi rizika pasireikšti nepageidaujamos reakcijos, įskaitant ekstrapiramidinius ir (arba) nutraukimo simptomus, kurių intensyvumas ir trukmė gali būti skirtingi. Gauta pranešimų apie sujaudinimo, raumenų tonuso

padidėjimo ar sumažėjimo, tremoro, mieguistumo, kvėpavimo distreso ir ap sunkinto žindymo atvejus. Todėl tokių naujagimių būklę reikia atidžiai stebėti. Xeplion nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

### Žindymas

Jeigu žindyvė vartoja gydomąją vaistinio preparato dozę, į motinos pieną prasiskverbia toks paliperidono kiekis, kuris gali veikti žindomą kūdikį. Xeplion žindymo laikotarpiu vartoti negalima.

### Vaisingumas

Ikiklinikinių tyrimų metu tiesiogiai susijusio poveikio nepastebėta.

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Paliperidonas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti silpnai arba vidutiniškai dėl galimo poveikio nervų sistemai ir regai (pvz., dėl sedacijos, somnolencijos, apalpimo, neryškaus matymo) (žr. 4.8 skyrių). Todėl pacientams reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol nepaaiškės paciento individualus jautrumas Xeplion.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu dažniausia buvo gauta pranešimų apie šias nepageidaujamas reakcijas: nemiga, galvos skausmą, nerimą, viršutinių kvėpavimo takų infekciją, injekcijos vietos reakciją, parkinsonizmą, padidėjusį kūno svorį, akatiziją, ažitaciją, sedaciją arba somnolenciją, pykinimą, vidurių užkietėjimą, svaigulį, skeleto ir raumenų skausmą, tachikardiją, drebulį, pilvo skausmą, vėmimą, viduriavimą, nuovargį ir distoniją. Iš šių reakcijų akatizija ir sedacija arba somnolencija buvo priklausomos nuo dozės.

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktos visos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė vartojant paliperidono, įvertintos pagal dažnį paliperidono palmitato klinikinių tyrimų metu. Dažnis apibūdinamas šiomis sąvokomis: *labai dažni* ( $\geq 1/10$ ); *dažni* (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); *nedažni* (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ); *reti* (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ); *labai reti* ( $< 1/10\ 000$ ) ir *dažnis nežinomas* (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos				
	Dažnis				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas <sup>a</sup>
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>		viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija, gripas	plaučių uždegimas, bronchitas, kvėpavimo takų infekcija, sinusitas, cistitas, ausies infekcija, tonzilitas, onichomikozė, celiulitas, poodinis pūlinys	akių infekcija, akrodermatitas	
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>			sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, anemija	neutropenija, trombocitopenija, padidėjęs eozinofilų	agranulocitozė

				skaičius	
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>			padidėjęs jautrumas		anafilaksinė reakcija
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>		hiperprolaktinemija <sup>b</sup>		neadekvati antidiuretinio hormono sekrecija, gliukozė šlapime	
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>		hiperglikemija, padidėjęs kūno svoris, sumažėjęs kūno svoris, sumažėjęs apetitas	cukrinis diabetas <sup>d</sup> , hiperinsulinemija, padidėjęs apetitas, anoreksija, padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje, padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje	diabetinė ketoacidozė, hipoglikemija, polidipsija	intoksikacija vandeniu
<b>Psichikos sutrikimai</b>	nemiga <sup>e</sup>	ažitacija, depresija, nerimas	miego sutrikimas, manija, sumažėjęs lytinis potraukis, nervingumas, košmarai	katatonija, sumišimo būseną, somnambulizmas, emocijų stoka, negalėjimas pasiekti orgazmo	su miegu susijęs valgymo sutrikimas
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>		parkinsonizmas <sup>c</sup> , akatizija <sup>c</sup> , sedacija arba somnolencija, distonija <sup>c</sup> , svaigulys, diskinezija <sup>c</sup> , drebulys, galvos skausmas	vėlyvoji diskinezija, apalpinimas, psichomotorinis hiperaktyvumas, nuo padėties priklausomas svaigulys, dėmesio sutrikimas, dizartrija, disgeuzija, hipestezija, parestezija	piktybinis neurolepsinis sindromas, smegenų išemija, nereagavimas į dirgiklius, sąmonės praradimas, sąmonės pritemimas, traukuliai <sup>c</sup> , pusiausvyros sutrikimas, nenormali koordinacija, galvos tremoras	diabetinė koma
<b>Akių sutrikimai</b>			neryškus matymas, konjuktyvitas, akių sausmė	glaukoma, akies judesių sutrikimas, sukamieji akies judesiai, fotofobija, padidėjęs ašarojimas, akių hiperemija	suglebusios rainelės sindromas (intraoperacinis)
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>			galvos sukimasis, spengimas ausyse, ausies skausmas		
<b>Širdies</b>		tachikardija	atrioventrikulinė	prieširdžių	

<b>sutrikimai</b>			blokada, laidumo sutrikimas, pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje, nuo padėties priklausomos ortostatinės tachikardijos sindromas, bradikardija, nenormali elektrokardiograma, palpitacijos	virpėjimas, sinusinė aritmija	
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>		hipertenzija	hipotenzija, ortostatinė hipotenzija	plaučių embolija, venų trombozė, raudonis	išemija
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>		kosulys, nosies užgulimas	dusulys, ryklės ir gerklų skausmas, kraujavimas iš nosies	miego apnėjos sindromas, plaučių kongestija, kvėpavimo takų kongestija, karkalai, švokštimas	hiperventiliacija, aspiracinė pneumonija, disfonija
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>		pilvo skausmas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, dispepsija, dantų skausmas	pilvo diskomfortas, gastroenteritas, disfagija sausa burna, dujų susikaupimas virškinimo trakte	pankreatitas, žarnų obstrukcija, patinęs liežuvis, išmatų nelaikymas, fekaloma, cheilitas	žarnų nepraeinamumas
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>		padidėjęs transaminazių aktyvumas	padidėjęs gama gliutamiltransferazės aktyvumas, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas		gelta
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>			dilgėlinė, niežėjimas, išbėrimas, alopecija, egzema, sausa oda, eritema, aknė	vaistinio preparato sukeltas išbėrimas, hiperkeratozė, seborėjinis dermatitas, pleiskanos	Stivenso-Džonsono ( <i>Stevens-Johnson</i> ) sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė, angioneurozinė edema, odos spalvos pokytis
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>		skeleto ir raumenų skausmas, nugaros skausmas, artralgija	padidėjęs kreatino fosfokinazės aktyvumas kraujyje, raumenų spazmai, sąnario sąstingis, raumenų silpnumas	rabdomiolizė, sąnarių patinimas	nenormali laikysena
<b>Inkstų ir</b>			šlapimo	šlapimo	

šlapimo takų sutrikimai			nelaikymas, poliakiurija, dizurija	susilaikymas	
Būklės nėštumo, pogimdyminių ir perinatalinių laikotarpiu					vaistinio preparato nutraukimo sindromas naujagimiams (žr. 4.6 skyrių)
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		amenorėja	erekcijos sutrikimas, ejakuliacijos sutrikimas, menstruacijų sutrikimas <sup>e</sup> , ginekomastija, galaktorėja, lytinės funkcijos sutrikimas, krūties skausmas	priapizmas, krūties diskomfortas, krūties paburkimas, krūties padidėjimas, išskyros iš makšties	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		karščiavimas, astenija, nuovargis, injekcijos vietos reakcija	veido edema, edema <sup>e</sup> , padidėjusi kūno temperatūra, nenormali eisena, skausmas krūtinėje, diskomfortas krūtinėje, bendras negalavimas, sukietėjimas	hipotermija, šaltkrėtis, troškulys, vaistinio preparato nutraukimo sindromas, injekcijos vietos abscesas, celiulitas injekcijos vietoje, cista injekcijos vietoje, hematoma injekcijos vietoje	sumažėjusi kūno temperatūra, injekcijos vietos nekrozė, injekcijos vietos opa
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			pargriuvimas		

<sup>a</sup> Nepageidaujamų reakcijų dažnis yra vertinamas kaip „nežinomas“, nes jos nebuvo pastebėtos klinikinių paliperidono palmitato tyrimų metu. Duomenys gauti arba iš spontanišų pranešimų vaistiniam preparatui patekus į rinką ir dažnis negali būti nustatytas, arba iš risperidono (bet kokios farmacinės formos) ar geriamojo paliperidono klinikinių tyrimų duomenų ir (arba) pranešimų vaistiniam preparatui patekus į rinką.

<sup>b</sup> Žr. toliau „Hiperprolaktinemija“.

<sup>c</sup> Žr. toliau „Ekstrapiramidiniai simptomai“.

<sup>d</sup> Placebu kontroliuojamuose tyrimuose cukrinis diabetas buvo nustatytas 0,32 % Xeplion gydytų tiriamųjų, lyginant su 0,39 % pacientų iš placebo grupės. Visuose klinikiniuose tyrimuose bendras visų Xeplion gydytų pacientų sergamumas šia liga buvo 0,65 %.

<sup>e</sup> **Nemiga apima:** pradinę nemigą, vidurinę nemigą; **Konvulsija apima:** grand mal tipo traukulius; **Edema apima:** generalizuotą edemą, periferinę edemą, edemą su įdubimais. **Mėnesinių ciklo sutrikimai apima:** vėluojančias mėnesines, nereguliarias mėnesines, oligomenorėją.

#### Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant risperidono preparatus

Paliperidonas yra aktyvus risperidono metabolitas, todėl šių junginių (įskaitant ir geriamą ir leidžiamą formas) nepageidaujamų reakcijų pobūdžiai yra tarpusavyje susiję.

## Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

### *Anafilaksinė reakcija*

Vaistiniam preparatui esant rinkoje retai buvo pranešimų apie anafilaksinę reakciją po Xeplion injekcijos pacientams, kurie anksčiau toleravo geriamąjį risperidoną arba geriamąjį paliperidoną (žr. 4.4 skyrių).

### *Injekcijos vietos reakcijos*

Su injekcijos vieta susijusi reakcija, apie kurią pranešimų gauta dažniausiai, buvo skausmas. Dauguma šių reakcijų yra lengvos arba vidutinio sunkumo. Subjektyvusis injekcijos vietos skausmo vertinimas pagal regimąją analoginę skalę visuose 2 ir 3 fazės Xeplion tyrimuose turėjo tendenciją su laiku retėti ir mažėti. Į deltinį raumenį leidžiamos injekcijos buvo juntamos kaip šiek tiek skausmingesnės nei leidžiamos į sėdmens raumenį. Kitos injekcijos vietos reakcijos, kurios dažniausiai buvo mažo intensyvumo: sukietėjimas (dažnai), niežulys (nedažnai) ir mazgelis (retai).

### *Ekstrapiramidiniai simptomai (EPS)*

EPS apėmė apibendrintą analizę toliau išvardytų terminų: parkinsonizmas (įskaitant per didelę seilių sekreciją, skeleto raumenų sąstingį, parkinsonizmą, seilėtekį, krumpliaracio tipo rigidiškumą, bradikineziją, hipokineziją, kaukės tipo veidą, raumenų įtempimą, akineziją, sprando rigidiškumą, raumenų rigidiškumą, parkinsoninę eisena, nenormalų tarpantakio refleksą ir parkinsoninį ramybės tremorą), akatizija (įskaitant akatiziją, neramumą, hiperkineziją ir neramių kojų sindromą), diskinezija (diskinezija, raumenų trūkčiojimas, choreoatetozė, atetozė ir mioklonusas), distonija (įskaitant distoniją, hipertonią, kreivakaklystę, nevalingus raumenų susitraukimus, raumenų kontraktūrą, blefarospazmą, okulogiraciją, liežuvio paralyžių, veido spazmą, gerklų spazmą, miotoniją, opistotonusą, burnos ir ryklės spazmą, pleurotonusą, liežuvio spazmą ir griežimą dantimis) bei tremoras. Reikia pastebėti, kad yra įtrauktas platesnis spektras simptomų, kurie nebūtinai yra ekstrapiramidinės kilmės.

### *Kūno svorio padidėjimas*

13 savaičių trukmės tyrime, į kurį buvo įtrauktas 150 mg pradinių dozių skyrimo planas, buvo nustatyta, kad nenormalus  $\geq 7\%$  kūno svorio padidėjimas yra priklausomas nuo dozės; jo pasireiškimo dažnis placebo grupėje buvo 5 %, palyginti su 6 % Xeplion 25 mg grupėje, 8 % Xeplion 100 mg grupėje ir 13 % Xeplion 150 mg grupėje.

Ilgalaikio ligos atkryčio prevencijos klinikinio tyrimo metu per 33 savaičių trukmės atvirąjį perėjimo/palaikymo periodą 12 % Xeplion vartojusių pacientų atitiko šį kriterijų (nuo dvigubai aklu būdu atliktos fazės iki vertinamosios baigties kūno masė padidėjo  $\geq 7\%$ ); lyginant su kūno svoriu atvirosios fazės pradžioje, kūno svorio pokytis vidutiniškai (su SN) buvo + 0,7 (4,79) kg.

### *Hiperprolaktinemija*

Klinikiniuose tyrimuose medianinis prolaktino koncentracijos serume padidėjimas buvo nustatytas abiejų lyčių Xeplion vartojusiems pacientams. Nepageidaujamų reakcijų, kurios gali reikšti prolaktino koncentracijos padidėjimą (pvz., amenorėja, galaktorėja, menstruacijų sutrikimai, ginekomastija), pasireiškė iš viso  $<1\%$  tiriamųjų.

## Vaistinių preparatų klasei būdingi poveikiai

Vartojant vaistinius preparatus nuo psichozės, gali pailgėti QT intervalas, pasireikšti skilvelių aritmijos (skilvelių virpėjimas, skilvelinė tachikardija), ištikti staigi nepaaiškinama mirtis, sustoti širdis arba pasireikšti *Torsade de pointes*.

Buvo pranešimų apie venų tromboembolijos (įskaitant plaučių emboliją ir giliųjų venų trombozę) atvejus, nustatytus vartojant vaistinius preparatus nuo psichozės (dažnis nežinomas).

## Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

### **4.9 Perdozavimas**

#### Simptomai

Tikėtina, kad perdozavus sustiprės požymiai ir simptomai (pvz.: mieguistumas ir sedacija, tachikardija ir hipotenzija, QT intervalo pailgėjimas, ekstrapiramidiniai simptomai), pasireiškiantys dėl paliperidono farmakologinio poveikio. Yra buvę pranešimų apie geriamojo paliperidono perdozavimo atveju pasireiškusių *Torsade de pointes* ir skilvelių virpėjimą. Ūminio apsinuodijimo atveju reikia turėti omenyje, kad ligonis galėjo išgerti kelis vaistinius preparatus.

#### Valdymas

Vertinant gydymo būtinybę ir sveikimą, reikia atsižvelgti į vaistinio preparato pailginto atpalaidavimo savybes ir ilgą paliperidono pusinės eliminacijos periodą. Specifinio priešnuodžio prieš paliperidoną nėra. Turi būti taikomos bendrosios palaikomojo gydymo priemonės. Reikia išvalyti kvėpavimo takus ir prižiūrėti, kad jie būtų atviri, užtikrinti tinkamą aprūpinimą deguonimi ir ventiliaciją.

Reikia nedelsiant pradėti stebėti širdies ir kraujagyslių funkciją, įskaitant nuolatinę elektrokardiografinį monitoringą, siekiant nustatyti galimas aritmijas. Pasireiškus hipotenzijai ir kraujotakos nepakankamumui, reikia skirti tinkamą gydymą, pavyzdžiui, į veną infuzuoti skysčių ir (arba) skirti varfanti simpatomimetikų. Jeigu atsiranda sunkių ekstrapiramidinių simptomų, reikia skirti varfanti anticholinerginių preparatų. Atidų paciento stebėjimą reikia tęsti tol, kol jis pasveiksta.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – psicholeptikai, kiti vaistiniai preparatai nuo psichozės, ATC kodas – N05AX13

Xeplion yra raceminis (+) ir (-) paliperidono mišinys.

#### Veikimo mechanizmas

Paliperidonas yra vaistinis preparatas, selektyviai blokuojantis monoamino veikimą. Šio vaistinio preparato farmakologinės savybės skiriasi nuo įprastinių neuroleptikų. Paliperidonas stipriai susijungia su serotonerginiais 5-HT<sub>2</sub> ir dopaminerginiais D<sub>2</sub> receptoriais. Paliperidonas blokuoja ir alfa 1 adrenerginius receptorių bei šiek tiek silpniau blokuoja H<sub>1</sub> histaminerginius ir alfa 2 adrenerginius receptorių. Paliperidono (+) ir (-) enantiomerų farmakologinis poveikis kiekybiškai ir kokybiškai yra panašus.

Paliperidonas neprisijungia prie cholinerginių receptorių. Paliperidonas yra stiprus D<sub>2</sub> receptorių antagonistas, taigi turėtų palengvinti teigiamus šizofrenijos simptomus, vis dėlto jis sukelia silpną katalepsiją ir silpniau slopina motorinę funkciją nei įprastiniai neuroleptikai. Vyraujantis centrinis antagonizmas serotoninui gali mažinti paliperidono polinkį sukelti ekstrapiramidinių nepageidaujamą poveikį.



## Klinikinis veiksmingumas

### *Ūminės šizofrenijos gydymas*

Xeplion veiksmingumas gydant ūminę šizofreniją, buvo nustatytas keturiuose trumpalaikiuose (vienaime 9 savaičių trukmės ir trijuose 13 savaičių trukmės) dvigubai aklu būdu atliktuose atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamuose fiksuotos dozės tyrimuose su staigų paūmėjimą patyrusiais suaugusiais pacientais, atitikusiais šizofrenijos kriterijus pagal DSM-IV. Fiksuotos Xeplion dozės šių tyrimų metu buvo skiriamos 1-ąją, 8-ąją ir 36-ąją dienomis 9 savaičių trukmės tyrime ir papildomai 64-ąją dieną 13 savaičių trukmės tyrimuose. Gydant ūminę šizofreniją Xeplion, papildomų geriamųjų vaistinių preparatų nuo psichozės skirti nereikėjo. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis, apibūdinama kaip bendrojo balo pagal pozityviųjų ir negatyviųjų simptomų skalę (angl. *Positive and Negative Syndrome Scale [PANSS]*) sumažėjimas, yra pateikta toliau esančioje lentelėje. *PANSS* skalė yra patvirtinta daugiaelementė vertinimo skalė, kurią sudaro penki veiksniai, skirti įvertinti pozityviuosius simptomus, negatyviuosius simptomus, nerišlų mąstymą, nekontroliuojamą priešišumą ir (arba) susijaudinimą bei nerimą, ir (arba) depresiją. Dalyvavimas veikloje buvo vertinamas pagal asmeninės ir socialinės veiklos (angl. *the Personal and Social Performance [PSP]*) skalę. *PSP* yra įvertinta klinikinių rodiklių skalė, pagal kurią dalyvavimas asmeninėje ir socialinėje veikloje matuojamas pagal keturis pagrindinius aspektus: naudinga socialinė veikla (darbas ir mokymasis), asmeniniai ir socialiniai santykiai, gebėjimas pasirūpinti savimi bei keliantis nerimą ir agresyvus elgesys.

13 savaičių trukmės tyrime (n = 636), kurio metu trys fiksuotos Xeplion dozės (pradinė 150 mg injekcija į deltinį raumenį, po to 3 injekcijos [25 mg kas 4 savaites, 100 mg kas 4 savaites arba 150 mg kas 4 savaites] į sėdmens arba deltinį raumenį) buvo palygintos su placebo, visų trijų Xeplion dozių poveikis pagerinant bendrąjį balų skaičių pagal *PANSS* skalę buvo geresnis nei placebo grupėje. Šiame tyrime abiejose 100 mg kas 4 savaites ir 150 mg kas 4 savaites gydymo grupėse buvo nustatytas statistiškai reikšmingas *PSP* skalės balų skaičiaus pagerėjimas, palyginti su placebo grupe, bet ne 25 mg kas 4 savaites grupėje. Šie rezultatai patvirtina vaistinio preparato veiksmingumą ir balų skaičiaus pagal *PANSS* skalę pagerėjimą per visą gydymo laikotarpį; pagerėjimas pagal *PANSS* skalę 25 mg ir 150 mg Xeplion grupėse buvo pastebėtas 4-ąją dieną, o 8-ąją dieną jis buvo žymiai didesnis nei placebo grupėje.

Kitų tyrimų rezultatai parodė statistiškai reikšmingą Xeplion pranašumą, išskyrus 50 mg dozę viename tyrime (žr. toliau esančią lentelę).

Bendras balų skaičius pagal pozityviųjų ir negatyviųjų šizofrenijos simptomų skalę ( <i>PANSS</i> ). Prieš pradėdant tyrimą nustatyto rodmenų pokytis vertinamosios baigties metu. R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 ir R092670-PSY-3007 tyrimų paskutinio perspektyviojo stebėjimo analizė (angl. <i>last observation carried forward [LOCF]</i> ). Pirminės veiksmingumo analizės duomenys					
	Placebas	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b> Prieš tyrimą buvusių rodmenų vidurkis (SN) Pokyčio vidurkis (SN) p reikšmė (palyginti su placebo)	n = 160 86,8 (10,31) -2,9 (19,26) --	n = 155 86,9 (11,99) -8,0 (19,90) 0,034	--	n = 161 86,2 (10,77) -11,6 (17,63) < 0,001	n = 160 88,4 (11,70) -13,2 (18,48) < 0,001
<b>R092670-PSY-3003</b> Prieš tyrimą buvusių rodmenų vidurkis (SN) Pokyčio vidurkis (SN) p reikšmė (palyginti su placebo)	n = 132 92,4 (12,55) -4,1 (21,01) --	--	n = 93 89,9 (10,78) -7,9 (18,71) 0,193	n = 94 90,1 (11,66) -11,0 (19,06) 0,019	n = 30 92,2 (11,72) -5,5 (19,78) --

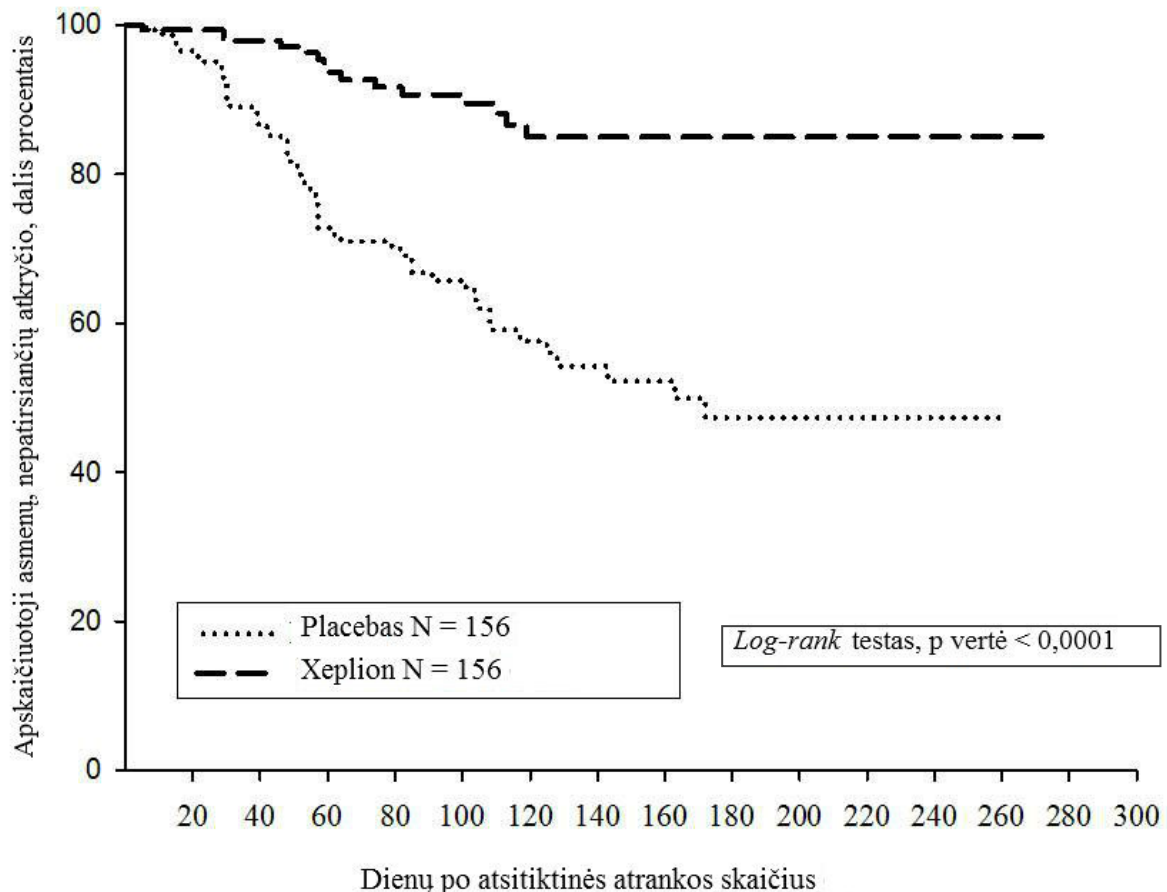
<b>R092670-PSY-3004</b> Prieš tyrimą buvusių rodmenų vidurkis (SN) Pokyčio vidurkis (SN) p reikšmė (palyginti su placebo)	n = 125 90,7 (12,22) -7,0 (20,07) --	n = 129 90,7 (12,25) -13,6 (21,45) 0,015	n = 128 91,2 (12,02) -13,2 (20,14) 0,017	n = 131 90,8 (11,70) -16,1 (20,36) < 0,001	--
<b>R092670-SCH-201</b> Prieš tyrimą buvusių rodmenų vidurkis (SN) Pokyčio vidurkis (SN) p reikšmė (palyginti su placebo)	n = 66 87,8 (13,90) 6,2 (18,25) --	--	n = 63 88,0 (12,39) -5,2 (21,52) 0,001	n = 68 85,2 (11,09) -7,8 (19,40) < 0,0001	--

\* R092670-PSY-3007 tyrime 1-ąją dieną visiems Xeplion gydymo grupės tiriamiesiems buvo skiriama pradinė 150 mg dozė, o po to individualiai nustatyta dozė.

Pastaba. Neigiamas pokytis rodo pagerėjimą.

#### *Simptomų kontrolės palaikymas ir šizofrenijos atkryčio atitolinimas*

Xeplion veiksmingumas palaikant šizofrenijos simptomų kontrolę ir atitolinant ligos atkrytį, buvo nustatytas ilgalaikiame dvigubai aklu būdu atliktame placebo kontroliuojamame lanksčių dozių tyrime, kuriame dalyvavo 849 nesenyvi suaugę tiriamieji, atitikę šizofrenijos kriterijus pagal DSM-IV. Šį tyrimą sudarė 33 savaitių atviroji ūminių epizodų gydymo ir stabilizavimo fazė, dvigubai aklu būdu atlikta atsitiktinių imčių placebo kontroliuojama fazė, skirta atkryčiui stebėti, ir 52 savaitių trukmės atviroji tęstinio gydymo fazė. Šio tyrimo metu kas mėnesį buvo skiriamos 25, 50, 75 ir 100 mg Xeplion dozės; 75 mg dozė buvo galima skirti tik 52 savaitių atvirojoje tęstinio gydymo fazėje. Pacientai per 9 savaitių trukmės pereinamąjį laikotarpį gavo skirtingų dydžių (25-100 mg) Xeplion dozes, po to buvo 24 savaitių trukmės palaikomasis periodas, kurio metu pacientams reikėjo surinkti  $\leq 75$  balus pagal PANSS skalę. Dozes koreguoti buvo leidžiama tik per pirmąsias 12 palaikomojo periodo savaitių. Iš viso 410 stabilizuotos būklės pacientų atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta vartoti Xeplion (gydymo trukmės mediana buvo 171 diena [diapazonas nuo 1 dienos iki 407 dienų]) arba placebo (gydymo trukmės mediana 105 dienos [diapazonas nuo 8 dienų iki 441 dienos]) iki kol jiems įvykdavo ligos atkrytis įvairios trukmės dvigubai aklos fazės metu. Klinikinis tyrimas buvo sustabdytas anksčiau laiko dėl veiksmingumo priežasčių, nes Xeplion grupėje laikas iki ligos atkryčio buvo reikšmingai ilgesnis ( $p < 0,0001$ ; 1 pav.) nei placebo grupėje (santykinė rizika = 4,32; 95 % PI: 2,4-7,7).



**1 pav.:** Kaplan-Meier laiko iki ligos atkryčio grafikas – tarpinė analizė (visų tyrimo dalyvių, baigusių tyrimą ir jo nebaigusių, tarpinės analizės duomenys)

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra nereikalauja išpareigoti pateikti rezultatų tyrimų, atliktų su Xeplion visuose vaikų pogrupiuose šizofrenijai gydyti (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija ir pasiskirstymas

Paliperidono palmitatas yra palmitatinis esterinis paliperidono provaistas. Dėl ypač mažo tirpumo vandenyje paliperidono palmitatas po injekcijos į raumenis lėtai tirpsta iki kol yra hidrolizuojamas į paliperidoną ir absorbuojamas į sisteminę kraujotaką. Po vienos injekcijos į raumenis paliperidono koncentracija plazmoje palaipsniui didėja, kol yra pasiekama didžiausia koncentracija plazmoje;  $t_{max}$  mediana yra 13 dienų. Veikliosios medžiagos atpalaidavimas prasideda 1-ąją dieną ir trunka mažiausiai 4 mėnesius.

Po vienkartinės (25-150 mg) dozės injekcijos į deltinį raumenį  $C_{max}$  buvo vidutiniškai 28 % didesnė nei švirksčiant į sėdmens raumenį. Dvi pradinės dozės (150 mg 1-ąją dieną ir 100 mg 8-ąją dieną) į deltinį raumenį padeda greitai pasiekti terapinę koncentraciją. Dėl Xeplion atpalaidavimo profilio ir dozavimo plano organizme yra palaikoma terapinė vaistinio preparato koncentracija. Bendroji paliperidono ekspozicija po Xeplion suleidimo 25-150 mg dozių diapazone buvo tiesiogiai proporcinga dozei, o dozių, didesnių nei 50 mg,  $C_{max}$  buvo mažiau nei tiesiogiai proporcinga dozei. Xeplion 100 mg dozės pusiausvyros apykaitos didžiausios ir mažiausios koncentracijų santykis buvo

1,8 po injekcijos į sėdmens raumenį ir 2,2 po injekcijos į deltinį raumenį. Paliperidono menamo puslaikio mediana po 25-150 mg Xeplion dozių injekcijos buvo nuo 25 iki 49 dienų.

Absolūtusis paliperidono palmitato biologinis prieinamumas po Xeplion injekcijos yra 100 %.

Po paliperidono palmitato suleidimo įvyksta kryžminė paliperidono (+) ir (-) enantiomerų konversija, o (+) AUC ir (-) AUC santykis pasiekia maždaug 1,6-1,8 reikšmę.

74 % raceminio paliperidono jungiasi su plazmos baltymais.

### Biotransformacija ir eliminacija

Išgėrus vieną 1 mg greito atpalaidavimo <sup>14</sup>C paliperidono dozę, po vienos savaitės 59 % dozės išsiskyrė su šlapimu nepakitusio vaistinio preparato pavidalu. Tai rodo, kad tik maža dalis paliperidono yra metabolizuojama kepenyse. Maždaug 80 % suvartotos radioaktyvios medžiagos buvo rasta šlapime ir 11 % – išmatose. Tyrimais *in vivo* buvo nustatyti keturi metabolizmo būdai: dealkilinimas, hidroksilinimas, dehidrogenacija ir benzisoksazolo skaldymas. Nei vienu iš jų nebuvo metabolizuojama daugiau nei 6,5 % dozės. Nors tyrimai *in vitro* leidžia daryti prielaidą, kad paliperidono metabolizme dalyvauja CYP2D6 ir CYP3A4 izofermentai, bet tyrimais *in vivo* nėra gauta įrodymų, kad šie izofermentai yra svarbūs paliperidono metabolizmui. Populiacijos farmakokinetikos analizės nurodo, kad, pavartojus geriamojo paliperidono, nėra rasta pastebimų klirenso skirtumų tarp asmenų, kurių organizmuose CYP2D6 substratai yra metabolizuojami aktyviai ar silpnai. Tyrimų *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis duomenimis, paliperidonas smarkiai neslopina vaistinių preparatų, kurie metabolizuojami veikiant citochromo P450 izofermentams, įskaitant CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ir CYP3A5.

Tyrimų *in vitro* duomenimis paliperidonas yra P-glikoproteino substratas, o esant didelei koncentracijai – silpnas P-glikoproteino inhibitorius. Duomenų apie tyrimų *in vivo* rezultatus nėra ir jų reikšmė klinikai yra nežinoma.

### Ilgai veikiančio paliperidono palmitato injekcijos palyginimas su geriamuoju pailginto atpalaidavimo paliperidonu

Xeplion yra sukurtas atpalaiduoti paliperidoną per mėnesį, o geriamasis pailginto atpalaidavimo paliperidonas yra vartojamas vieną kartą per parą. Gydomo Xeplion pradžios planas (150 mg 1-ąją dieną ir 100 mg 8-tąją dieną injekcijos į deltinį raumenį) buvo sukurtas greitai pasiekti paliperidono pusiausvyros apykaitos koncentracijas, kai gydymas yra pradedamas be papildomai vartojamų geriamųjų preparatų.

Apskritai, gydymo Xeplion pradžios bendrasis koncentracijų plazmoje diapazonas atitiko 6-12 mg geriamojo pailginto atpalaidavimo paliperidono ekspozicijos ribas. Gydomo Xeplion pradžios plano taikymas leido išlaikyti veikliosios medžiagos ekspoziciją pacientų organizme tame pačiame diapazone, kaip ir vartojant 6-12 mg geriamąjį pailginto atpalaidavimo paliperidoną, net ir dienomis prieš pat kitos dozės skyrimą (8-ąją ir 36-ąją dienomis). Kadangi šių dviejų vaistinių preparatų medianiniai farmakokinetikos profiliai skiriasi, tiesiogiai lyginti jų farmakokinetines savybes reikia atsargiai.

### Sutrikusi kepenų funkcija

Tik nedidelė dalis paliperidono metabolizuojama kepenyse. Nors Xeplion tyrimų su kepenų funkcijos sutrikimais sergančiais pacientais neatlikta, lengvu arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams dozės koreguoti nereikia. Geriamojo paliperidono tyrimuose, kuriuose dalyvavo asmenys, sergantys vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (B klasės pagal *Child-Pugh*), laisvojo paliperidono koncentracijos plazmoje buvo panašios į sveikų asmenų. Paliperidono tyrimų su pacientais, sergančiais sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, neatlikta.

### Sutrikusi inkstų funkcija

Buvo tirtas vienkartinės išgertos 3 mg geriamojo paliperidono pailginto atpalaidavimo tabletės dozės pasišalinimas iš tiriamųjų, kurių inkstų funkcija buvo įvairaus laipsnio, organizmo. Paliperidono eliminacija lėtėjo, silpnėjant apskaičiuotajam kreatinino klirensui. Bendras paliperidono klirensas asmenų, kurie serga lengvu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas [CrCl] nuo 50 iki < 80 ml/min), organizme sumažėjo 32 %, tiriamiesiems su vidutiniu inkstų funkcijos sutrikimu (CrCl nuo 30 iki < 50 ml/min) – 64 % ir ligoniams su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (CrCl < 30 ml/min) – 71 %, todėl ekspozicija ( $AUC_{inf}$ ), palyginti su sveikais asmenimis, vidutiniškai buvo 1,5 karto didesnė sergant lengvu, 2,6 karto didesnė sergant vidutinio sunkumo ir 4,8 karto didesnė sergant sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu. Remiantis ribotais Xeplion vartojimo lengvu inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems tiriamiesiems ir farmakokinetinių simuliacijų stebėjimo duomenimis, dozę rekomenduojama sumažinti (žr. 4.2 skyrių).

### Senyvi pacientai

Populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė nepateikė jokių įrodymų apie su amžiumi susijusius farmakokinetikos skirtumus.

### Kūno masės indeksas (KMI) / kūno svoris

Paliperidono palmitato farmakokinetikos tyrimai parodė, kad antsvorio turinčių ir nutukusių asmenų plazmoje paliperidono koncentracijos buvo šiek tiek mažesnės (10-20 %), palyginti su normalaus kūno svorio pacientais (žr. 4.2 skyrių).

### Rasė

Geriamojo paliperidono tyrimų populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė su rase susijusių paliperidono farmakokinetikos skirtumų pavartojus Xeplion nenustatyta.

### Lytis

Kliniškai reikšmingų skirtumų tarp vyrų ir moterų nenustatyta.

### Rūkymas

Remiantis tyrimų *in vitro* su žmogaus kepenų fermentais duomenimis, paliperidonas nėra CYP1A2 substratas, todėl rūkymas neturėtų turėti poveikio paliperidono farmakokinetinėms savybėms. Rūkymo poveikis paliperidono farmakokinetikai nebuvo tirtas tyrimų su Xeplion metu. Geriamojo paliperidono pailginto atpalaidavimo tablečių tyrimų populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė parodė, kad paliperidono ekspozicija rūkančiųjų organizme, palyginti su nerūkančiais, yra nežymiai mažesnė. Nėra manoma, kad šis skirtumas būtų kliniškai reikšmingas.

## **5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Į raumenis leidžiamo paliperidono palmitato (dozuojamo 1 kartą per mėnesį) ir geriamojo paliperidono kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su žiurkėmis ir šunimis nustatytas daugiausiai farmakologinis poveikis, toks kaip sedacija ir prolaktino sukeltas poveikis pieno liaukoms ir lyties organams. Gyvūnų, kuriems buvo skiriama paliperidono palmitato, injekcijos į raumenis vietoje buvo pastebėta uždegiminė reakcija. Pavieniais atvejais toje vietoje susiformavo abscesas.

Geriamojo risperidono (kurio didelė dalis žiurkių ir žmonių organizme virsta paliperidonu) poveikio reprodukcijai tyrimuose su žiurkėmis buvo nustatytas nepageidaujamas poveikis atsivestų jauniklių kūno svoriui ir išgyvenamumui. Skiriant švirkšti iki didžiausių (160 mg/kg kūno svorio per parą) paliperidono palmitato dozių vaikingoms žiurkių patelėms, kai pasiekta ekspozicija buvo 4,1 karto didesnė už ekspoziciją žmonėms, vartojantiems didžiausią rekomenduojamą 150 mg dozę,

embriotoksinio arba apsigimimų nepastebėta. Kiti vaikingoms gyvūnų patelėms skiriami dopamino antagonistai turėjo neigiamą poveikį jauniklių mokymuisi ir motorinei raidai.

Genotoksinio paliperidono palmitato ar paliperidono poveikio nenustatyta. Geriamojo risperidono kancerogeniškumo tyrimuose su žiurkėmis ir pelėmis padaugėjo hipofizės adenomų (pelėms), endokrininių kasos adenomų (žiurkėms) ir pieno liaukų adenomų (abiejų rūšių gyvūnams). Į raumenis leidžiamo paliperidono palmitato kancerogeninis poveikis buvo vertinamas su žiurkėmis. Pieno liaukų adenokarcinomų atvejų žiurkių patelėms skaičius statistiškai reikšmingai padidėjo skiriant 10, 30 ir 60 mg/kg kūno svorio per mėnesį dozes. Žiurkių patinams pieno liaukų adenomų ir karcinomų atvejų skaičius statistiškai reikšmingai padidėjo skiriant 30 ir 60 mg/kg kūno svorio per mėnesį dozes, atitinkančias 1,2 ir 2,2 kartų didesnę ekspoziciją nei būna žmonėms, vartojantiems didžiausią rekomenduojamą 150 mg dozę. Šie navikai gali būti susiję su ilgalaikiu antagonistiniu poveikiu dopamino D2 receptoriams ir hiperprolaktinemija. Kokią reikšmę šie graužikams pasireiškę reiškiniai gali turėti žmogui, nežinoma.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Polisorbatas 20  
Makrogolis 4 000  
Citrinų rūgštis monohidratas  
Bevandenis dinatrio fosfatas  
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas  
Natrio hidroksidas (pH reguliuoti)  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

#### **25 mg**

0,25 ml užpildytame ciklinio olefino kopolimero švirkšte su stūmoklio fiksatoriumi, atgalinės eigos ribotuvu ir bromobutilo gumos kamšteliu su viena 0,72 mm x 38,1 mm (22 dydžio, 1½ colio) saugia adata ir viena 0,64 mm x 25,4 mm (23 dydžio, 1 colio) saugia adata.

#### **50 mg**

0,5 ml užpildytame ciklinio olefino kopolimero švirkšte su stūmoklio fiksatoriumi, atgalinės eigos ribotuvu ir bromobutilo gumos kamšteliu su viena 0,72 mm x 38,1 mm (22 dydžio, 1½ colio) saugia adata ir viena 0,64 mm x 25,4 mm (23 dydžio, 1 colio) saugia adata.

#### **75 mg**

0,75 ml užpildytame ciklinio olefino kopolimero švirkšte su stūmoklio fiksatoriumi, atgalinės eigos ribotuvu ir bromobutilo gumos kamšteliu su viena 0,72 mm x 38,1 mm (22 dydžio, 1½ colio) saugia adata ir viena 0,64 mm x 25,4 mm (23 dydžio, 1 colio) saugia adata.

### **100 mg**

1 ml užpildytame ciklinio olefino kopolimero švirkšte su stūmoklio fiksatoriumi, atgalinės eigos ribotuvu ir bromobutilo gumos kamšteliu su viena 0,72 mm x 38,1 mm (22 dydžio, 1½ colio) saugia adata ir viena 0,64 mm x 25,4 mm (23 dydžio, 1 colio) saugia adata.

### **150 mg**

1,5 ml užpildytame ciklinio olefino kopolimero švirkšte su stūmoklio fiksatoriumi, atgalinės eigos ribotuvu ir bromobutilo gumos kamšteliu su viena 0,72 mm x 38,1 mm (22 dydžio, 1½ colio) saugia adata ir viena 0,64 mm x 25,4 mm (23 dydžio, 1 colio) saugia adata.

Pakuotės dydžiai

Pakuotėje yra 1 užpildytas švirkštas ir 2 adatos.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2011 m. kovo 4 d.  
Paskutinio perregistravimo data: 2015 m. gruodžio 16 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

MMMM m. mėnesio DD d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xeplion 150 mg ir Xeplion 100 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 234 mg paliperidono palmitato 1 ml, atitinkančio 150 mg paliperidono (paliperidonum).

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 156 mg paliperidono palmitato 1,5 ml, atitinkančio 100 mg paliperidono (paliperidonum).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija.

Suspensija yra baltos arba beveik baltos spalvos. Suspensijos pH yra neutralus (maždaug 7,0).

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Xeplion skiriamas šizofrenija sergančių suaugusių pacientų, kurių būklė stabilizuota paliperidonu arba risperidonu, palaikomajam gydymui.

Atrinktus suaugusius šizofrenija sergančius pacientus, kuriems anksčiau pasireiškė atsakas į gydymą geriamaisiais paliperidonu arba risperidonu, Xeplion galima gydyti be išankstinio būklės stabilizavimo geriamaisiais vaistiniais preparatais, jei psichozės simptomai yra lengvi ar vidutinio sunkumo ir reikia gydyti ilgai veikiančiais injekciniais vaistiniais preparatais.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Rekomenduojama gydymą Xeplion pradėti vartojant 150 mg dozę 1-ąją gydymo dieną ir 100 mg dozę po savaitės (8-tąją dieną); abi dozes reikia leisti į deltinį raumenį, kad būtų greitai pasiektos terapinės koncentracijos (žr. 5.2 skyrių). Trečioji dozė turi būti suleista praėjus vienam mėnesiui po antrosios pradinės dozės pavartojimo. Rekomenduojama mėnesinė palaikomoji dozė yra 75 mg; kai kuriems pacientams (priklausomai nuo konkretaus paciento toleravimo ir [arba] vaistinio preparato veiksmingumo) gali būti naudinga didesnė arba mažesnė dozė iš rekomenduojamo 25-150 mg diapazono. Turintiems antsvorio arba nutukusiems pacientams gali reikėti dozių iš viršutinės diapazono dalies (žr. 5.2 skyrių). Po antrosios pradinės dozės, mėnesines palaikomasias dozes galima leisti į deltinį arba sėdmens raumenį.

Palaikomąją dozę galima koreguoti kas mėnesį. Koreguojant dozę, reikia atsižvelgti į Xeplion pailginto veikimo savybes (žr. 5.2 skyrių), nes visas palaikomųjų dozių poveikis gali akivaizdžiai pasireikšti tik po kelių mėnesių.

#### *Xeplion vartojimas vietoje geriamojo pailginto atpalaidavimo paliperidono arba geriamojo risperidono*

Gydymą Xeplion reikia pradėti kaip nurodyta anksčiau 4.2 skyriaus pradžioje. Palaikomojo gydymo metu vartojant mėnesinę Xeplion dozę, pacientai, anksčiau pasiekę stabilią būklę, vartojant skirtingas paliperidono pailginto atpalaidavimo tablečių dozes, gali pasiekti panašią paliperidono pusiausvyros



apykaitos ekspoziciją vartojant injekcijas. Palaikomosios Xeplion dozės, reikalingos pasiekti panašiai pusiausvyros apykaitos ekspozicijai, yra nurodytos toliau:

<b>Paliperidono pailginto atpalaidavimo tablečių ir Xeplion dozės, kurių reikia, kad būtų pasiekta panaši paliperidono pusiausvyros apykaitos ekspozicija palaikomojo gydymo metu</b>	
<b>Anksčiau vartota pailginto atpalaidavimo paliperidono tablečių dozė</b>	<b>Xeplion injekcija</b>
3 mg kasdien	25-50 mg kas mėnesį
6 mg kasdien	75 mg kas mėnesį
9 mg kasdien	100 mg kas mėnesį
12 mg kasdien	150 mg kas mėnesį

Anksčiau vartotų geriamojo paliperidono arba geriamojo risperidono vartojimą galima nutraukti pradant gydymą Xeplion. Kai kuriems pacientams gali būti naudingas laipsniškas nutraukimas. Kai kuriems pacientams, pereinantiesiems nuo didesnių geriamojo paliperidono dozių (pvz., 9-12 mg per parą) prie Xeplion injekcijų į sėdmens raumenis, pirmuosius 6 mėnesius po gydymo pakeitimo ekspozicija kraujo plazmoje gali būti mažesnė. Todėl pirmuosius 6 mėnesius kaip alternatyvą galima apsvarstyti skirti injekcijas į deltinį raumenį.

#### *Xeplion vartojimas vietoje ilgai veikiančios risperidono injekcijos*

Pradant vartoti vietoje ilgai veikiančios risperidono injekcijos, gydymą Xeplion reikia pradėti vietoje kitos planinės injekcijos. Po to Xeplion reikia vartoti kas mėnesį. Tokiu atveju vienos savaitės gydymo pradžios plano, įskaitant injekcijas į raumenis (atitinkamai 1 ir 8 dieną), aprašyto anksčiau 4.2 skyriuje, taikyti nereikia. Pacientai, kurių būklė anksčiau stabilizuota skirtingų ilgai veikiančio risperidono dozių injekcijomis, gali pasiekti panašią paliperidono pusiausvyros apykaitos ekspoziciją, esant tokioms palaikomojo gydymo mėnesinėms Xeplion dozėms, kaip nurodyta toliau:

<b>Ilgai veikiančios risperidono injekcijos ir Xeplion dozės, kurių reikia, kad būtų pasiekta panaši paliperidono pusiausvyros apykaitos ekspozicija</b>	
<b>Anksčiau vartota ilgai veikiančios risperidono injekcijos dozė</b>	<b>Xeplion injekcija</b>
25 mg kas 2 savaites	50 mg kas mėnesį
37,5 mg kas 2 savaites	75 mg kas mėnesį
50 mg kas 2 savaites	100 mg kas mėnesį

Vaistinių preparatų nuo psichozės vartojimas turi būti nutraukiamas pagal atitinkamą skyrimo informaciją. Jeigu nutraukiamas Xeplion vartojimas, reikia atsižvelgti į jo pailginto atpalaidavimo savybes. Reikia periodiškai iš naujo įvertinti vaistinių preparatų nuo ekstrapiramidinių simptomų (EPS) tolesnio vartojimo būtinybę.

#### Praleistos dozės

##### *Kaip išvengti dozių praleidimo*

Antrąją pradinę Xeplion dozę rekomenduojama skirti praėjus vienai savaitei po pirmosios dozės. Siekiant išvengti dozės praleidimo, antrąją dozę pacientams galima skirti 4 dienas prieš nustatytą dieną po vienos savaitės (8-ąją dieną) arba 4 dienas po jos. Panašiu principu po gydymo pradžios režimo kas mėnesį rekomenduojama skirti ir trečiąją bei paskesnes injekcijas. Siekiant išvengti mėnesinės dozės praleidimo, pacientams galima skirti injekciją ne anksčiau kaip 7 dienas prieš mėnesinės injekcijos dieną arba ne vėliau kaip 7 dienas po jos.

Praleidus planuotą antrosios Xeplion injekcijos datą (8-ąją dieną  $\pm$  4 dienos), rekomenduojamas pakartotinės gydymo pradžios planas priklauso nuo laiko, praėjusio po pirmosios paciento injekcijos.

##### *Praleista antroji pradinė dozė (< 4 savaitės po pirmosios injekcijos)*

Jeigu po pirmosios injekcijos praėjo mažiau nei 4 savaitės, antrąją 100 mg injekciją į deltinį raumenį reikia suleisti kuo greičiau. Trečioji 75 mg Xeplion injekcija į deltinį arba sėdmens raumenį leidžiama praėjus 5 savaitėms po pirmosios injekcijos (nepriklausomai nuo antrosios injekcijos suleidimo laiko).

Toliau 25 mg-150 mg injekcijas (priklausomai nuo konkretaus paciento toleravimo ir [arba] vaistinio preparato veiksmingumo) į deltinį arba sėdmens raumenį reikia skirti normaliai kas mėnesį.

*Praleista antroji pradinė dozė (4-7 savaitės po pirmosios injekcijos)*

Jeigu po pirmosios Xeplion injekcijos praėjo nuo 4 iki 7 savaičių, atnaujinti gydymą dvejomis 100 mg injekcijomis reikia sekančiai:

1. suleisti injekciją į deltinį raumenį kuo greičiau,
2. suleisti kitą injekciją į deltinį raumenį po vienos savaitės,
3. tęsti 25 mg-150 mg injekcijų (priklausomai nuo konkretaus paciento toleravimo ir [arba] vaistinio preparato veiksmingumo) į deltinį arba sėdmens raumenį normalų ciklą kas mėnesį.

*Praleista antroji pradinė dozė (> 7 savaitės po pirmosios injekcijos)*

Jeigu po pirmosios Xeplion injekcijos praėjo daugiau nei 7 savaitės, pradėkite gydymą kaip nurodyta gydymo Xeplion pradžios rekomendacijoje aukščiau.

*Praleista mėnesinė palaikomoji dozė (nuo 1 mėnesio iki 6 savaičių)*

Po gydymo pradžios rekomenduojama tęsti Xeplion injekcijų ciklą kas mėnesį. Jeigu po paskutiniosios injekcijos praėjo mažiau nei 6 savaitės, tuomet anksčiau nustatytą dozę reikia suleisti kuo greičiau, o toliau injekcijas leisti kas mėnesį.

*Praleista mėnesinė palaikomoji dozė (nuo > 6 savaičių iki 6 mėnesių)*

Jeigu po paskutiniosios Xeplion injekcijos praėjo daugiau nei 6 savaitės, gydymą rekomenduojama tęsti toliau nurodytu būdu.

*Pacientams, kurie buvo stabilizuoti naudojant 25-100 mg dozes*

1. suleisti injekciją į deltinį raumenį kuo greičiau, skiriant tą pačią dozę, kuri buvo nustatyta pacientui anksčiau,
2. suleisti antrąją injekciją į deltinį raumenį (tą pačią dozę) po vienos savaitės (8-ąją dieną),
3. tęsti 25 mg-150 mg injekcijų (priklausomai nuo konkretaus paciento toleravimo ir [arba] vaistinio preparato veiksmingumo) į deltinį arba sėdmens raumenį normalų ciklą kas mėnesį.

*Pacientams, kurie buvo stabilizuoti naudojant 150 mg dozę*

1. suleisti 100 mg dozės injekciją į deltinį raumenį kuo greičiau,
2. suleisti antrąją 100 mg dozės injekciją į deltinį raumenį po vienos savaitės (8-ąją dieną),
3. tęsti 25 mg-150 mg injekcijų (priklausomai nuo konkretaus paciento toleravimo ir [arba] vaistinio preparato veiksmingumo) į deltinį arba sėdmens raumenį normalų ciklą kas mėnesį.

*Praleista mėnesinė palaikomoji dozė (> 6 mėnesius)*

Jeigu po paskutinės Xeplion injekcijos praėjo daugiau nei 6 mėnesiai, pradėkite gydymą kaip nurodyta gydymo Xeplion pradžios rekomendacijoje aukščiau.

## Ypatingosios populiacijos

### *Senyviems pacientams*

Saugumas ir veiksmingumas > 65 metų amžiaus senyviems pacientams nebuvo nustatytas.

Apskritai, senyviems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, rekomenduojamos tokios pat Xeplion dozės kaip jaunesniems suaugusiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali. Vis dėlto, senyvų pacientų inkstų funkcija gali būti susilpnėjusi, todėl gali reikėti dozę keisti (dozavimo rekomendacijas pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, žr. toliau esančiame skyrelyje “Sutrikusi inkstų funkcija”).

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Sisteminių Xeplion tyrimų su pacientais, sergančiais inkstų funkcijos sutrikimu, neatlikta (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, sergantiems nedideliu inkstų funkcijos sutrikimu (kai kreatinino klirensas yra nuo  $\geq 50$  iki  $< 80$  ml/min.), rekomenduojama pradėti gydymą Xeplion 100 mg doze 1-ąją gydymo dieną ir 75 mg doze po vienos savaitės; abi dozes reikia leisti į deltinį raumenį. Rekomenduojama

mėnesinė palaikomoji dozė yra 50 mg, o galimų dozių diapazonas (priklausomai nuo paciento toleravimo ir [arba] vaistinio preparato veiksmingumo) yra 25-100 mg.

Xeplion nerekomenduojama skirti pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kai kreatinino klirensas yra < 50 ml/min.) (žr. 4.4 skyrių).

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Remiantis patirtimi su geriamuoju paliperidonu, nedideliu arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams dozės keisti nereikia. Kadangi paliperidono tyrimų su sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu sergančiais pacientais neatlikta, tokius pacientus rekomenduojama gydyti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

Xeplion saugumas ir veiksmingumas < 18 metų amžiaus vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Xeplion skirtas tik leisti į raumenis. Jo negalima vartoti jokiais kitais būdais. Jį reikia švirkšti lėtai ir giliai į deltinį ar sėdmens raumenį. Visas injekcijas turi atlikti profesionalus sveikatos priežiūros darbuotojas. Visą dozę reikia sušvirkšti vienos injekcijos metu. Negalima dalyti dozės į kelias injekcijas.

1-osios ir 8-osios dienos pradinės dozės reikia leisti į deltinį raumenį, kad būtų greitai pasiektos terapinės koncentracijos (žr. 5.2 skyrių). Po antrosios pradinės dozės, mėnesines palaikomasias dozes galima leisti į deltinį arba sėdmens raumenį. Jeigu injekcijos vietą skauda ir diskomfortas injekcijos vietoje nėra gerai toleruojamas, reikia keisti injekcijos atlikimo vietą iš sėdmens raumens į deltinį raumenį (arba atvirkščiai) (žr. 4.8 skyrių). Taip pat rekomenduojama injekcijas atlikti pakaitomis į kairę arba dešinę puses (žr. toliau).

Nurodymai, kaip paruošti ir vartoti Xeplion, pateikti pakuotės lapelyje (informacijoje, skirtoje sveikatos priežiūros specialistams).

#### *Švirkštimas į deltinį raumenį*

Rekomenduojamas adatos dydis pradinių ir palaikomųjų Xeplion dozių švirkštimui į deltinį raumenį priklauso nuo paciento kūno masės. Jeigu pacientas sveria  $\geq 90$  kg, rekomenduojama naudoti 38,1 mm x 0,72 mm (1½ colio, 22 dydžio) adata. Jeigu pacientas sveria < 90 kg, rekomenduojama naudoti 25,4 mm x 0,64 mm (1 colio, 23 dydžio adata). Injekcijas į deltinį raumenį reikia atlikti pakaitomis į abu deltinius raumenis.

#### *Švirkštimas į sėdmens raumenį*

Palaikomasias Xeplion dozes į sėdmens raumenį rekomenduojama leisti 38,1 mm x 0,72 mm (1½ colio, 22 dydžio) adata. Injekciją reikia atlikti į viršutinį išorinį sėdmenų srities kvadrantą. Injekcijas į sėdmens raumenį reikia atlikti pakaitomis į abu sėdmenis raumenis.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, risperidonui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Skyrimas ūminės ažitacijos arba sunkios psichozinės būklės pacientams

Xeplion negalima skirti ūminės ažitacijos ar sunkios psichozinės būklės gydymui, kai reikia užtikrinti neatidėliojamą ligos simptomų kontrolę.

### QT intervalas

Paliperidoną reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems diagnozuota širdies ir kraujagyslių liga arba kurių kraujo giminaičiams buvo nustatytas QT intervalo pailgėjimas, ir pacientams, kartu vartojantiems vaistinių preparatų, galinčių pailginti QT intervalą.

### Piktybinis neurolepsinis sindromas

Gauta pranešimų, kad vartojant paliperidoną pasireiškė piktybinis neurolepsinis sindromas (PNS), kuriam būdinga hipertermija, raumenų sąstingis, autonominės nervų sistemos nestabilumas, sąmonės sutrikimai ir kreatino fosfokinazės koncentracijos serume padidėjimas. Papildomi klinikiniai požymiai gali būti mioglobinurija (rbdomiolizė) ir ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas. Jeigu pacientui pasireiškia PNS būdingų požymių arba simptomų, reikia nutraukti paliperidono vartojimą.

### Vėlyvoji diskinezija / ekstrapiramidiniai simptomai

Vaistiniai preparatai, turintys dopamino receptorių antagonistų savybių, buvo susieti su vėlyvosios diskinezijos, kuriai būdingi ritmiški, nevalingi judesiai (daugiausia liežuvio ir [arba] veido), atsiradimu. Jeigu atsiranda vėlyvosios diskinezijos požymių arba simptomų, reikia nutraukti visų vaistinių preparatų nuo psichozės, įskaitant paliperidono, vartojimą.

Reikia imtis atsargumo priemonių pacientams, kartu vartojantiems psichostimuliatorius (pvz., metilfenidatą) ir paliperidoną, nes koreguojant vieno arba abiejų vaistinių preparatų dozes, gali pasireikšti ekstrapiramidiniai simptomai. Stimuliuojantį gydymą nutraukti rekomenduojama palaipsniui (žr. 4.5 skyrių).

### Leukopenija, neutropenija ir agranulocitozė

Buvo gauta pranešimų apie leukopeniją, neutropeniją ir agranulocitozę, vartojant Xeplion. Poregistracinio stebėjimo metu labai retai (< 1/10 000 pacientų) buvo gauta pranešimų apie agranulocitozę. Pacientus, kuriems anksčiau buvo kliniškai reikšmingas sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius arba vaisto sukelta leukopenija ar neutropenija, reikia stebėti pirmuosius kelis gydymo mėnesius ir, atsiradus pirmiesiems kliniškai reikšmingo baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimo požymiams, kurių atsiradimui nėra kitų priežasčių, reikia apsvarstyti gydymo Xeplion nutraukimą. Pacientus, kuriems yra kliniškai reikšminga neutropenija, reikia atidžiai stebėti dėl karščiavimo ar kitų infekcijos simptomų ir požymių, ir, atsiradus tokiems simptomams ar požymiams, nedelsiant gydyti. Pacientams, kuriems yra sunki neutropenija (bendras neutrofilų skaičius < 1 x 10<sup>9</sup>/l), reikia nutraukti gydymą Xeplion ir stebėti baltųjų kraujo ląstelių skaičių tol, kol jis taps normalus.

### Padidėjusio jautrumo reakcijos

Pacientams, kurie anksčiau toleravo geriamąjį risperidoną arba geriamąjį paliperidoną, poregistracinio stebėjimo metu retais atvejais nustatytos anafilaksinės reakcijos (žr. 4.1 ir 4.8 skyrius).

Jeigu pasireiškia padidėjusio jautrumo reakcijos, reikia nutraukti gydymą Xeplion, skirti kliniškai tinkamas palaikomasias priemones ir pacientą stebėti tol, kol požymiai ir simptomai išnyks (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

### Hiperglikemija ir cukrinis diabetas

Gydymo paliperidonu metu buvo gauta pranešimų apie hiperglikemiją, cukrinį diabetą ir jau esančio diabeto paūmėjimą, įskaitant diabetinę komą ir ketoacidozę. Rekomenduojama tinkamai stebėti pacientų būklę pagal galiojančias gydymo antipsichoziniais vaistiniais preparatais gaires. Pacientus, gydomus Xeplion, reikia stebėti dėl hiperglikemijos simptomų (tokių, kaip polidipsija, poliurija, polifagija ir silpnumas), ir pacientams, sergantiems cukriniu diabetu, reikia reguliariai tikrinti, ar nepablogėjo gliukozės kontrolė.

## Svorio padidėjimas

Buvo gauta pranešimų apie žymų kūno svorio padidėjimą vartojant Xeplion. Svoris turi būti reguliariai tikrinamas.

## Vartojimas pacientams, turintiems nuo prolaktino priklausomų navikų

Remiantis audinio kultūrų tyrimų duomenimis, galima daryti prielaidą, kad prolaktinas stimuliuoja žmogaus krūtų navikų ląstelių augimą. Nors klinikiniai ir epidemiologiniai tyrimai aiškios sąsajos su vaistinių preparatų nuo psichozės vartojimu neparodė, pacientams su atitinkama anamneze šiuos vaistinius preparatus reikia skirti atsargiai. Paliperidoną reikia atsargiai skirti pacientams, turintiems galbūt nuo prolaktino priklausomų navikų.

## Ortostatinė hipotenzija

Dėl alfa adrenoreceptorių blokados paliperidonas kai kuriems pacientams gali sukelti ortostatinę hipotenziją.

Trijų placebo kontroliuojamų 6 savaičių trukmės geriamojo paliperidono pailginto atpalaidavimo tablečių fiksuotų (3, 6, 9 ir 12 mg) dozių tyrimų jungtiniais duomenimis, ortostatinė hipotenzija pasireiškė 2,5 % asmenų, vartojusių paliperidoną, palyginti su 0,8 % asmenų, vartojusių placebo. Xeplion reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems diagnozuota širdies ir kraujagyslių liga (pvz., širdies nepakankamumas, miokardo infarktas arba išemija, laidumo sutrikimai), smegenų kraujagyslių liga arba būklės, kurioms esant yra tikėtina hipotenzija (pvz., dehidratacija ir hipovolemija).

## Prieuoliai

Xeplion reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra buvę priepuolių arba kitų būklių, dėl kurių gali būti sumažėjęs priepuolių slenkstis.

## Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų funkcijos sutrikimu sergančių pacientų plazmoje paliperidono koncentracijos yra didesnės, todėl nedideliu inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams rekomenduojama koreguoti dozę. Xeplion nerekomenduojama skirti pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kai kreatinino klirensas yra < 50 ml/min.) (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

## Sutrikusi kepenų funkcija

Duomenų apie pacientus, sergančius sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (C klasės pagal *Child-Pugh*), nėra. Tokiems pacientams paliperidoną rekomenduojama skirti atsargiai.

## Senyvi demencija sergantys pacientai

Xeplion tyrimų su senyvais demencija sergančiais pacientais neatlikta. Senyviems demencija sergantiems pacientams, kuriems yra insulto rizikos veiksnių, Xeplion skirti reikia atsargiai.

Manoma, kad toliau aprašyta risperidono vartojimo patirtis tinka ir paliperidonui.

## *Bendrasis mirtingumas*

17 kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metaanalizės duomenimis, senyvų demencija sergančių pacientų, gydytų kitais atipiniais vaistiniais preparatais nuo psichozės (įskaitant risperidoną, aripiprazolą, olanzapiną ir kvetiapiną), mirtingumo rizika, palyginti su placebo, buvo didesnė. Risperidonu gydytų pacientų grupėje mirtingumas siekė 4 %, palyginti su 3,1 % placebo grupėje.

## *Cerebrovaskulinės nepageidaujamos reakcijos*

Atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu tam tikrų atipinių vaistinių preparatų nuo psichozės (įskaitant risperidoną, aripiprazolą ir olanzapiną) skiriant demencija sergantiems

pacientams, cerebrovaskulinių nepageidaujamų reakcijų rizika padidėjo maždaug 3 kartus. Šios rizikos padidėjimo mechanizmas nežinomas.

#### Parkinsono liga ir demencija, kai nustatoma Lewy kūnelių

Skiriant Xeplion pacientams, sergantiems Parkinsono liga arba demencija, kai nustatoma Lewy kūnelių (DLK), gydytojas turi įvertinti tokio gydymo naudos ir rizikos santykį, nes abiejų grupių pacientams gali būti padidėjusi piktybinio neurolepsinio sindromo ir padidėjusio jautrumo vaistiniams preparatams nuo psichozės rizika. Šio jautrumo padidėjimas gali pasireikšti ekstrapiramidiniais simptomais, taip pat sumišimu, pojūčių susilpnėjimu bei su dažniais griuvimais susijusiu nuo padėties priklausomu nestabilumu.

#### Priapizmas

Buvo pranešimų, kad vaistiniai preparatai nuo psichozės (įskaitant risperidoną) su alfa adrenoreceptorius blokuojančiu poveikiu sukelia priapizmą. Stebėjimo po vaistinio preparato patekimo į rinką laikotarpiu taip pat buvo gauta pranešimų apie priapizmą, pasireiškusį vartojant geriamąjį paliperidoną, kuris yra risperidono veiklusis metabolitas. Pacientus reikia perspėti, kad nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu skausminga erekcija nesibaigia per 4 valandas.

#### Kūno termoreguliacija

Vaistiniams preparatams nuo psichozės priskiriama savybė trikdyti organizmo gebą sumažinti bazinę kūno temperatūrą. Rekomenduojama tinkamai prižiūrėti pacientus, kuriems yra skiriama Xeplion ir kurių bazinė kūno temperatūra dėl tam tikrų aplinkybių gali padidėti (pvz., intensyviai sportuojant, būnant labai karštoje aplinkoje, kartu vartojant anticholinerginių savybių turinčių vaistinių preparatų arba netekus skysčių).

#### Venų tromboembolija

Vartojant vaistinius preparatus nuo psichozės buvo pranešta apie venų tromboembolijos (VTE) atvejus. Vaistiniais preparatais nuo psichozės gydomi pacientai dažnai turi įgytą VTE rizikos veiksnių, todėl prieš pradėdant gydymą Xeplion ir gydymo metu, reikia nustatyti visus galimus VTE rizikos veiksnius ir imtis atsargumo priemonių.

#### Antiemetinis poveikis

Ikiklinikiniuose tyrimuose buvo nustatytas antiemetinis paliperidono poveikis. Šis poveikis, pasireiškęs žmogui, gali maskuoti tam tikrų vaistinių preparatų perdozavimo arba tam tikrų būklių (pvz., žarnų nepraeinamumo, Reye sindromo ir smegenų naviko) požymius ir simptomus.

#### Vartojimas

Reikia imtis atsargumo priemonių, kad Xeplion atsitiktinai nebūtų sušvirkštas į kraujagyslę.

#### Operacinis suglebusios rainelės sindromas

Operacinis suglebusios rainelės sindromas (OSRS) kataraktos operacijos metu buvo stebėtas pacientams, gydomiems alfa 1a adrenerginį antagonistinį poveikį turinčiais vaistiniais preparatais, tokiais kaip Xeplion (žr. 4.8 skyrių).

OSRS gali padidinti akių komplikacijų riziką operacijos metu ir po operacijos. Akių chirugas turi žinoti prieš operaciją, kad pacientas vartoja arba anksčiau vartojo alfa 1a adrenerginį antagonistinį poveikį turinčių vaistinių preparatų. Alfa 1a adrenerginį antagonistinį poveikį turinčių vaistų vartojimo nutraukimo prieš kataraktos operaciją galima naudoti nebuvus iširta ir privalo būti palyginta su antipsichozinio gydymo nutraukimo rizika.

## Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Xeplion reikia atsargiai skirti kartu su QT intervalą pailginančiais vaistiniais preparatais (pvz., IA klasės vaistiniais preparatais nuo aritmijos [pvz., chinidinu, dizopiramidu] ir III klasės vaistiniais preparatais nuo aritmijos [pvz., amjodaronu, sotaloliu], kai kuriais antihistaminiais preparatais, kai kuriais kitais vaistiniais preparatais nuo psichozės ir kai kuriais vaistiniais preparatais nuo maliarijos [pvz., meflokvinu]). Šis sąrašas yra orientacinio pobūdžio ir neišsamus.

#### Galimas Xeplion poveikis kitiems vaistams

Kliniškai reikšmingos paliperidono farmakokinetinės sąveikos su vaistiniais preparatais, metabolizuojamais P-450 citochromo izofermentų, nesitikima.

Dėl pagrindinio paliperidono poveikio centrinei nervų sistemai (CNS) (žr. 4.8 skyrių) Xeplion reikia vartoti atsargiai kartu su kitais centrinio poveikio vaistiniais preparatais (pvz., preparatais nuo nerimo, dauguma vaistinių preparatų nuo psichozės, migdomaisiais, opiatais ir t. t.) arba alkoholiu.

Paliperidonas gali turėti antagonistinį poveikį levodopai ir kitiems dopamino agonistams. Jeigu šių vaistinių preparatų būtina vartoti kartu (ypač sergant galutinės stadijos Parkinsono liga), reikia skirti mažiausią efektyvią kiekvieno vaistinio preparato dozę.

Kadangi Xeplion gali sukelti ortostatinę hipotenziją (žr. 4.4 skyrių), kartu vartojant kitas tokį poveikį galinčias sukelti vaistines medžiagas (pvz., kitus vaistinius preparatus nuo psichozės, triciklius antidepresantus), gali būti stebimas adityvus poveikis.

Patartina atsargiai skirti paliperidoną kartu su vaistiniais preparatais, turinčiais traukulių slenkstį mažinančią poveikį (t. y. fenotiaziniais arba butirofenonais, tricikliais arba SSRI grupės antidepresantais, tramadolu, meflokvinu ir t. t.).

Pusiausvyros apykaitos metu skiriant geriamojo paliperidono pailginto atpalaidavimo tabletes (12 mg vieną kartą per parą) kartu su valproato seminatrio druskos pailginto atpalaidavimo tabletėmis (nuo 500 mg iki 2 000 mg vieną kartą per parą), valproato pusiausvyros apykaitos farmakokinetinės savybės nepakito.

Xeplion sąveikos su ličiu tyrimų neatlikta, tačiau nepanašu, kad tarp šių preparatų būtų farmakokinetinė sąveika.

#### Galimas kitų vaistų poveikis Xeplion

Tyrimai *in vitro* rodo, kad CYP 2D6 ir CYP 3A4 izofermentai gali minimaliai dalyvauti paliperidono metabolizme, bet tyrimų *in vitro* ir *in vivo* duomenimis, nėra požymių, kad minėti izofermentai turėtų reikšmingos įtakos paliperidono metabolizmui. Geriamąjį paliperidoną vartojant kartu su stipriu CYP 2D6 izofermentų inhibitoriumi paroksetinu, kliniškai reikšmingo poveikio paliperidono farmakokinetikai stebėta nebuvo.

Kartu skiriant geriamojo pailginto atpalaidavimo paliperidono vieną kartą per parą su karbamazepino 200 mg du kartus per parą, paliperidono pusiausvyros apykaitos vidutinė  $C_{max}$  ir AUC sumažėjo maždaug 37 %. Šis sumažėjimas yra daugiausiai dėl paliperidono klirenso per inkstus padidėjimo 35 %, kurį per inkstų P-glikoproteino aktyvinimą sukelia karbamazepinas. Nežymus su šlapimu išskirto nepakitusios veikliosios medžiagos kiekio sumažėjimas leidžia daryti prielaidą, kad kartu skiriamo karbamazepino poveikis paliperidono CYP metabolizmui ar jo bioprieinamumui yra mažas. Paliperidono koncentracija kraujo serume galėtų labiau sumažėti skiriant didesnes karbamazepino dozes. Pradedant gretutinį gydymą karbamazepinu Xeplion dozė turi būti iš naujo įvertinta ir, jei

reikia, padidinta. Atvirkštiniu atveju, nutraukiant gydymą karbamazepinu, Xeplion dozė turi būti iš naujo įvertinta ir, jei reikia, sumažinta.

Vienkartinę 12 mg geriamojo paliperidono pailginto atpalaidavimo tabletės dozę skiriant kartu su valproato seminatrio druskos pailginto atpalaidavimo tabletėmis (dviem 500 mg tabletėmis vieną kartą per parą), paliperidono  $C_{max}$  ir AUC padidėjo maždaug 50 %, galimai dėl padidėjusio geriamojo preparato absorbcijos. Kadangi poveikio sisteminiam klirensui nebuvo stebėta, kliniškai reikšmingos sąveikos tarp valproato seminatrio druskos pailginto atpalaidavimo tablečių ir Xeplion injekcijos į raumenis nesitikima. Šios sąveikos tyrimų su Xeplion neatlikta.

#### Xeplion vartojimas kartu su risperidonu arba su geriamuoju paliperidonu

Kadangi paliperidonas yra pagrindinis aktyvus risperidono metabolitas, reikia imtis atsargumo priemonių, kai Xeplion vartojamas kartu su risperidonu arba geriamuoju paliperidonu ilgą laiką. Saugumo duomenys, apimantys Xeplion vartojimą kartu su kitais antipsichoziniais vaistiniais preparatais, yra riboti.

#### Xeplion vartojimas kartu su psichostimuliantais

Su paliperidonu kartu vartojamas psichostimuliantas (pvz., metilfenidatas) gali sukelti ekstrapiramidinius simptomus keičiant gydymą vienu ar abiem vaistiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių).

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie paliperidono vartojimą nėštumo metu nėra. Į raumenis leidžiamo paliperidono palmitato ir geriamojo paliperidono tyrimai su gyvūnais teratogeninio poveikio neparodė, bet pasireiškė kitokio pobūdžio toksinis poveikis reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Naujagimiams, kurių motinos trečiuoju nėštumo trimestru vartojo paliperidono, po gimimo yra padidėjusi rizika pasireikšti nepageidaujamoms reakcijoms, įskaitant ekstrapiramidinius ir (arba) nutraukimo simptomus, kurių intensyvumas ir trukmė gali būti skirtingi. Gauta pranešimų apie sujaudinimo, raumenų tonuso padidėjimo ar sumažėjimo, tremoro, mieguistumo, kvėpavimo distreso ir apsunrinto žindymo atvejus. Todėl tokių naujagimių būklę reikia atidžiai stebėti. Xeplion nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

#### Žindymas

Jeigu žindė vartoja gydomąją vaistinio preparato dozę, į motinos pieną prasiskverbia toks paliperidono kiekis, kuris gali veikti žindomą kūdikį. Xeplion žindymo laikotarpiu vartoti negalima.

#### Vaisingumas

Ikiklinikinių tyrimų metu tiesiogiai susijusio poveikio nepastebėta.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Paliperidonas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti silpnai arba vidutiniškai dėl galimo poveikio nervų sistemai ir regai (pvz., dėl sedacijos, somnolencijos, apalpimo, neryškaus matymo) (žr. 4.8 skyrių). Todėl pacientams reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol nepaaiškės paciento individualus jautrumas Xeplion.



## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu dažniausia buvo gauta pranešimų apie šias nepageidaujamas reakcijas: nemiga, galvos skausmą, nerimą, viršutinių kvėpavimo takų infekciją, injekcijos vietos reakciją, parkinsonizmą, padidėjusį kūno svorį, akatiziją, ažitaciją, sedaciją arba somnolenciją, pykinimą, vidurių užkietėjimą, svaigulį, skeleto ir raumenų skausmą, tachikardiją, drebulį, pilvo skausmą, vėmimą, viduriavimą, nuovargį ir distoniją. Iš šių reakcijų akatizija ir sedacija arba somnolencija buvo priklausomos nuo dozės.

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktos visos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė vartojant paliperidono, įvertintos pagal dažnį paliperidono palmitato klinikinių tyrimų metu. Dažnis apibūdinamas šiomis sąvokomis: *labai dažni* ( $\geq 1/10$ ); *dažni* (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); *nedažni* (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ); *reti* (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ); *labai reti* ( $< 1/10\ 000$ ) ir *dažnis nežinomas* (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos				
	Dažnis				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas <sup>a</sup>
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>		viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija, gripas	plaučių uždegimas, bronchitas, kvėpavimo takų infekcija, sinusitas, cistitas, ausies infekcija, tonzilitas, onichomikozė, celiulitas, poodinis pūlinys	akių infekcija, akrodermatitas	
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>			sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, anemija	neutropenija, trombocitopenija, padidėjęs eozinofilų skaičius	agranulocitozė
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>			padidėjęs jautrumas		anafilaksinė reakcija
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>		hiperprolaktinemija <sup>b</sup>		neadekvati antidiuretino hormono sekrecija, gliukozė šlapime	
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>		hiperglikemija, padidėjęs kūno svoris, sumažėjęs kūno svoris, sumažėjęs apetitas	cukrinis diabetas <sup>d</sup> , hiperinsulinemija, padidėjęs apetitas, anoreksija, padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje, padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje	diabetinė ketoacidozė, hipoglikemija, polidipsija	intoksikacija vandeniu

<b>Psichikos sutrikimai</b>	nemiga <sup>c</sup>	ažitacija, depresija, nerimas	miego sutrikimas, manija, sumažėjęs lytinis potraukis, nervingumas, košmarai	katatonija, sumišimo būseną, somnambulizmas, emocijų stoka, negalėjimas pasiekti orgazmo	su miegu susijęs valgymo sutrikimas
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>		parkinsonizmas <sup>c</sup> , akatizija <sup>c</sup> , sedacija arba somnolencija, distonija <sup>c</sup> , svaigulys, diskinezija <sup>c</sup> , drebulys, galvos skausmas	vėlyvoji diskinezija, apalpinimas, psichomotorinis hiperaktyvumas, nuo padėties priklausomas svaigulys, dėmesio sutrikimas, dizartrija, disgeuzija, hipestezija, parestezija	piktybinis neurolepsinis sindromas, smegenų išemija, nereagavimas į dirgiklius, sąmonės praradimas, sąmonės pritemimas, traukuliai <sup>c</sup> , pusiausvyros sutrikimas, nenormali koordinacija, galvos tremoras	diabetinė koma
<b>Akių sutrikimai</b>			neryškus matymas, konjunktivitas, akių sausmė	glaukoma, akies judesių sutrikimas, sukamieji akies judesiai, fotofobija, padidėjęs ašarojimas, akių hiperemija	suglebusios rainelės sindromas (intraoperacinis)
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>			galvos sukimasis, spengimas ausyse, ausies skausmas		
<b>Širdies sutrikimai</b>		tachikardija	atrioventrikulinė blokada, laidumo sutrikimas, pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje, nuo padėties priklausomos ortostatinės tachikardijos sindromas, bradikardija, nenormali elektrokardiograma, palpitacijos	prieširdžių virpėjimas, sinusinė aritmija	
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>		hipertenzija	hipotenzija, ortostatinė hipotenzija	plaučių embolija, venų trombozė, raudonis	išemija

<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>		kosulys, nosies užgulimas	dusulys, ryklės ir gerklų skausmas, kraujavimas iš nosies	miego apnėjos sindromas, plaučių kongestija, kvėpavimo takų kongestija, karkalai, švokštimas	hiperventiliacija, aspiracinė pneumonija, disfonija
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>		pilvo skausmas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, dispepsija, dantų skausmas	pilvo diskomfortas, gastroenteritas, disfagija sausa burna, dujų susikaupimas virškinimo trakte	pankreatitas, žarnų obstrukcija, patinęs liežuvis, išmatų nelaikymas, fekaloma, cheilitas	žarnų nepraeinamumas
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>		padidėjęs transaminazių aktyvumas	padidėjęs gama gliutamiltansferazės aktyvumas, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas		gelta
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>			dilgėlinė, niežėjimas, išbėrimas, alopecija, egzema, sausa oda, eritema, aknė	vaistinio preparato sukeltas išbėrimas, hiperkeratozė, seborėjinis dermatitas, pleiskanos	Stivenso-Džonsono ( <i>Stevens-Johnson</i> ) sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė, angioneurozinė edema, odos spalvos pokytis
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>		skeleto ir raumenų skausmas, nugaros skausmas, artralgija	padidėjęs kreatino fosfokinazės aktyvumas kraujyje, raumenų spazmai, sąnario sąstingis, raumenų silpnumas	rabdomiolizė, sąnarių patinimas	nenormali laikysena
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>			šlapimo nelaikymas, poliakiurija, dizurija	šlapimo susilaikymas	
<b>Būklės nėštumo, pogimdyminių ir perinatalinių laikotarpiu</b>					vaistinio preparato nutraukimo sindromas naujagimiams (žr. 4.6 skyrių)
<b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>		amenorėja	erekcijos sutrikimas, ejakuliacijos sutrikimas, menstruacijų sutrikimas <sup>e</sup> , ginekomastija, galaktorėja, lytinės funkcijos sutrikimas, krūties skausmas	priapizmas, krūties diskomfortas, krūties paburkimas, krūties padidėjimas, išskyros iš makšties	

<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>		karščiavimas, astenija, nuovargis, injekcijos vietos reakcija	veido edema, edema <sup>e</sup> , padidėjusi kūno temperatūra, nenormali eiseną, skausmas krūtinėje, diskomfortas krūtinėje, bendras negalavimas, sukietėjimas	hipotermija, šaltkrėtis, troškulys, vaistinio preparato nutraukimo sindromas, injekcijos vietos abscesas, celiulitas injekcijos vietoje, cista injekcijos vietoje, hematoma injekcijos vietoje	sumažėjusi kūno temperatūra, injekcijos vietos nekrozė, injekcijos vietos opa
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>			pargriuvimas		

<sup>a</sup> Nepageidaujamų reakcijų dažnis yra vertinamas kaip „nežinomas“, nes jos nebuvo pastebėtos klinikinių paliperidono palmitato tyrimų metu. Duomenys gauti arba iš spontaniųjų pranešimų vaistiniam preparatui patekus į rinką ir dažnis negali būti nustatytas, arba iš risperidono (bet kokios farmacinės formos) ar geriamojo paliperidono klinikinių tyrimų duomenų ir (arba) pranešimų vaistiniam preparatui patekus į rinką.

<sup>b</sup> Žr. toliau „Hiperprolaktinemija“.

<sup>c</sup> Žr. toliau „Ekstrapiramidiniai simptomai“.

<sup>d</sup> Placebu kontroliuojamuose tyrimuose cukrinis diabetas buvo nustatytas 0,32 % Xeplion gydytų tiriamųjų, lyginant su 0,39 % pacientų iš placebo grupės. Visuose klinikiniuose tyrimuose bendras visų Xeplion gydytų pacientų sergamumas šia liga buvo 0,65 %.

<sup>e</sup> **Nemiga apima:** pradinę nemigą, vidurinę nemigą; **Konvulsija apima:** grand mal tipo traukulius; **Edema apima:** generalizuotą edemą, periferinę edemą, edemą su įdubimais. **Mėnesinių ciklo sutrikimai apima:** vėluojančias mėnesines, neregulias mėnesines, oligomenorėją.

### Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant risperidono preparatus

Paliperidonas yra aktyvus risperidono metabolitas, todėl šių junginių (įskaitant ir geriamą ir leidžiamą formas) nepageidaujamų reakcijų pobūdžiai yra tarpusavyje susiję.

### Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

#### *Anafilaksinė reakcija*

Vaistiniam preparatui esant rinkoje retai buvo pranešimų apie anafilaksinę reakciją po Xeplion injekcijos pacientams, kurie anksčiau toleravo geriamąjį risperidoną arba geriamąjį paliperidoną (žr. 4.4 skyrių).

#### *Injekcijos vietos reakcijos*

Su injekcijos vieta susijusi reakcija, apie kurią pranešimų gauta dažniausiai, buvo skausmas. Dauguma šių reakcijų yra lengvos arba vidutinio sunkumo. Subjektyvusis injekcijos vietos skausmo vertinimas pagal regimąją analoginę skalę visuose 2 ir 3 fazės Xeplion tyrimuose turėjo tendenciją su laiku retėti ir mažėti. Į deltinį raumenį leidžiamos injekcijos buvo juntamos kaip šiek tiek skausmingesnės nei leidžiamos į sėdmens raumenį. Kitos injekcijos vietos reakcijos, kurios dažniausiai buvo mažo intensyvumo: sukietėjimas (dažnai), niežulys (nedažnai) ir mazgelis (retai).

#### *Ekstrapiramidiniai simptomai (EPS)*

EPS apėmė apibendrintą analizę toliau išvardytų terminų: parkinsonizmas (įskaitant per didelę seilių sekreciją, skeleto raumenų sąstingį, parkinsonizmą, seilėtekį, krumpliaračio tipo rigidiškumą, bradikineziją, hipokineziją, kaukės tipo veidą, raumenų įtempimą, akineziją, sprando rigidiškumą, raumenų rigidiškumą, parkinsoninę eiseną, nenormalų tarpantakio refleksą ir parkinsoninį ramybės

tremorą), akatizija (įskaitant akatiziją, neramumą, hiperkineziją ir neramių kojų sindromą), diskinezija (diskinezija, raumenų trūkčiojimas, choreoatetozė, atetozė ir mioklonusas), distonija (įskaitant distoniją, hipertonią, kreivakaklystę, nevalingus raumenų susitraukimus, raumenų kontraktūrą, blefarospazmą, okulogiraciją, liežuvio paralyžių, veido spazmą, gerklų spazmą, miotoniją, opistotonusą, burnos ir ryklės spazmą, pleurotonusą, liežuvio spazmą ir griežimą dantimis) bei tremoras. Reikia pastebėti, kad yra įtrauktas platesnis spektras simptomų, kurie nebūtinai yra ekstrapiramidinės kilmės.

#### *Kūno svorio padidėjimas*

13 savaičių trukmės tyrime, į kurį buvo įtrauktas 150 mg pradinių dozių skyrimo planas, buvo nustatyta, kad nenormalus  $\geq 7\%$  kūno svorio padidėjimas yra priklausomas nuo dozės; jo pasireiškimo dažnis placebo grupėje buvo 5 %, palyginti su 6 % Xeplion 25 mg grupėje, 8 % Xeplion 100 mg grupėje ir 13 % Xeplion 150 mg grupėje.

Ilgalaikio ligos atkryčio prevencijos klinikinio tyrimo metu per 33 savaičių trukmės atvirąjį perėjimo/palaikymo periodą 12 % Xeplion vartojusių pacientų atitiko šį kriterijų (nuo dvigubai aklu būdu atliktos fazės iki vertinamosios baigties kūno masė padidėjo  $\geq 7\%$ ); lyginant su kūno svoriu atvirosios fazės pradžioje, kūno svorio pokytis vidutiniškai (su SN) buvo + 0,7 (4,79) kg.

#### *Hiperprolaktinemija*

Klinikiniuose tyrimuose medianinis prolaktino koncentracijos serume padidėjimas buvo nustatytas abiejų lyčių Xeplion vartojusiems pacientams. Nepageidaujamų reakcijų, kurios gali reikšti prolaktino koncentracijos padidėjimą (pvz., amenorėja, galaktorėja, menstruacijų sutrikimai, ginekomastija), pasireiškė iš viso  $<1\%$  tiriamųjų.

#### Vaistinių preparatų klasei būdingi poveikiai

Vartojant vaistinius preparatus nuo psichozės, gali pailgėti QT intervalas, pasireikšti skilvelių aritmijos (skilvelių virpėjimas, skilvelinė tachikardija), ištikti staigi nepaaiškinama mirtis, sustoti širdis arba pasireikšti *Torsade de pointes*.

Buvo pranešimų apie venų tromboembolijos (įskaitant plaučių emboliją ir giliųjų venų trombozę) atvejus, nustatytus vartojant vaistinius preparatus nuo psichozės (dažnis nežinomas).

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

## **4.9 Perdozavimas**

### Simptomai

Tikėtina, kad perdozavus sustiprės požymiai ir simptomai (pvz.: mieguistumas ir sedacija, tachikardija ir hipotenzija, QT intervalo pailgėjimas, ekstrapiramidiniai simptomai), pasireiškiantys dėl paliperidono farmakologinio poveikio. Yra buvę pranešimų apie geriamojo paliperidono perdozavimo atveju pasireiškusių *Torsade de pointes* ir skilvelių virpėjimą. Ūminio apsinuodijimo atveju reikia turėti omenyje, kad ligonis galėjo išgerti kelis vaistinius preparatus.

### Valdymas

Vertinant gydymo būtinybę ir sveikimą, reikia atsižvelgti į vaistinio preparato pailginto atpalaidavimo savybes ir ilgą paliperidono pusinės eliminacijos periodą. Specifinio priešnuodžio prieš paliperidoną nėra. Turi būti taikomos bendrosios palaikomojo gydymo priemonės. Reikia išvalyti kvėpavimo takus ir prižiūrėti, kad jie būtų atviri, užtikrinti tinkamą aprūpinimą deguonimi ir ventiliaciją.

Reikia nedelsiant pradėti stebėti širdies ir kraujagyslių funkciją, įskaitant nuolatinį elektrokardiografinį monitoringą, siekiant nustatyti galimas aritmijas. Pasireiškus hipotenzijai ir kraujotakos nepakankamumui, reikia skirti tinkamą gydymą, pavyzdžiui, į veną infuzuoti skysčių ir (arba) skirti varfotį simpatomimetikų. Jeigu atsiranda sunkių ekstrapiramidinių simptomų, reikia skirti varfotį anticholinerginių preparatų. Atidų paciento stebėjimą reikia tęsti tol, kol jis pasveiksta.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – psicholeptikai, kiti vaistiniai preparatai nuo psichozės, ATC kodas – N05AX13

Xeplion yra raceminis (+) ir (-) paliperidono mišinys.

#### Veikimo mechanizmas

Paliperidonas yra vaistinis preparatas, selektyviai blokuojantis monoamino veikimą. Šio vaistinio preparato farmakologinės savybės skiriasi nuo įprastinių neuroleptikų. Paliperidonas stipriai susijungia su serotonerginiais 5-HT<sub>2</sub> ir dopaminerginiais D<sub>2</sub> receptoriais. Paliperidonas blokuoja ir alfa 1 adrenerginius receptorius bei šiek tiek silpniau blokuoja H<sub>1</sub> histaminerginius ir alfa 2 adrenerginius receptorius. Paliperidono (+) ir (-) enantiomerų farmakologinis poveikis kiekybiškai ir kokybiškai yra panašus.

Paliperidonas neprisijungia prie cholinerginių receptorių. Paliperidonas yra stiprus D<sub>2</sub> receptorių antagonistas, taigi turėtų palengvinti teigiamus šizofrenijos simptomus, vis dėlto jis sukelia silpnesnę katalepsiją ir silpniau slopina motorinę funkciją nei įprastiniai neuroleptikai. Vyraujantis centrinis antagonizmas serotoninui gali mažinti paliperidono polinkį sukelti ekstrapiramidinį nepageidaujamą poveikį.

#### Klinikinis veiksmingumas

##### *Ūminės šizofrenijos gydymas*

Xeplion veiksmingumas gydant ūminę šizofreniją, buvo nustatytas keturiuose trumpalaikiuose (viena 9 savaičių trukmės ir trijuose 13 savaičių trukmės) dvigubai aklu būdu atliktuose atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamuose fiksuotos dozės tyrimuose su staigų paūmėjimą patyrusiais suaugusiais pacientais, atitikusiais šizofrenijos kriterijus pagal DSM-IV. Fiksuotos Xeplion dozės šių tyrimų metu buvo skiriamos 1-ąją, 8-ąją ir 36-ąją dienomis 9 savaičių trukmės tyrime ir papildomai 64-ąją dieną 13 savaičių trukmės tyrimuose. Gydant ūminę šizofreniją Xeplion, papildomų geriamųjų vaistinių preparatų nuo psichozės skirti nereikėjo. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis, apibūdinama kaip bendrojo balo pagal pozityviųjų ir negatyviųjų simptomų skalę (angl. *Positive and Negative Syndrome Scale [PANSS]*) sumažėjimas, yra pateikta toliau esančioje lentelėje. PANSS skalė yra patvirtinta daugiaelementė vertinimo skalė, kurią sudaro penki veiksniai, skirti įvertinti pozityviuosius simptomus, negatyviuosius simptomus, nerišlų mąstymą, nekontroliuojamą priešišumą ir (arba) susijaudinimą bei nerimą, ir (arba) depresiją. Dalyvavimas veikloje buvo vertinamas pagal asmeninės ir socialinės veiklos (angl. *the Personal and Social Performance [PSP]*) skalę. PSP yra įvertinta klinikinių rodiklių skalė, pagal kurią dalyvavimas asmeninėje ir socialinėje veikloje matuojamas pagal keturis pagrindinius aspektus: naudinga socialinė veikla (darbas ir mokymasis), asmeniniai ir socialiniai santykiai, gebėjimas pasirūpinti savimi bei keliantis nerimą ir agresyvus elgesys.

13 savaičių trukmės tyrime (n = 636), kurio metu trys fiksuotos Xeplion dozės (pradinė 150 mg injekcija į deltinį raumenį, po to 3 injekcijos [25 mg kas 4 savaites, 100 mg kas 4 savaites arba 150 mg kas 4 savaites] į sėdmens arba deltinį raumenį) buvo palygintos su placebo, visų trijų Xeplion dozių poveikis pagerinant bendrąjį balų skaičių pagal PANSS skalę buvo geresnis nei placebo grupėje. Šiame

tyrime abiejose 100 mg kas 4 savaites ir 150 mg kas 4 savaites gydymo grupėse buvo nustatytas statistiškai reikšmingas *PSP* skalės balų skaičiaus pagerėjimas, palyginti su placebo grupe, bet ne 25 mg kas 4 savaites grupėje. Šie rezultatai patvirtina vaistinio preparato veiksmingumą ir balų skaičiaus pagal *PANSS* skalę pagerėjimą per visą gydymo laikotarpį; pagerėjimas pagal *PANSS* skalę 25 mg ir 150 mg Xeplion grupėse buvo pastebėtas 4-ąją dieną, o 8-ąją dieną jis buvo žymiai didesnis nei placebo grupėje.

Kitų tyrimų rezultatai parodė statistiškai reikšmingą Xeplion pranašumą, išskyrus 50 mg dozę viename tyrime (žr. toliau esančią lentelę).

Bendras balų skaičius pagal pozityviųjų ir negatyviųjų šizofrenijos simptomų skalę ( <i>PANSS</i> ). Prieš pradėdant tyrimą nustatyto rodmenų pokytis vertinamosios baigties metu. R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 ir R092670-PSY-3007 tyrimų paskutinio perspektyviojo stebėjimo analizė (angl. <i>last observation carried forward [LOCF]</i> ). Pirminės veiksmingumo analizės duomenys					
	Placebas	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b> Prieš tyrimą buvusių rodmenų vidurkis (SN) Pokyčio vidurkis (SN) p reikšmė (palyginti su placebo)	n = 160 86,8 (10,31) -2,9 (19,26) --	n = 155 86,9 (11,99) -8,0 (19,90) 0,034	--	n = 161 86,2 (10,77) -11,6 (17,63) < 0,001	n = 160 88,4 (11,70) -13,2 (18,48) < 0,001
<b>R092670-PSY-3003</b> Prieš tyrimą buvusių rodmenų vidurkis (SN) Pokyčio vidurkis (SN) p reikšmė (palyginti su placebo)	n = 132 92,4 (12,55) -4,1 (21,01) --	--	n = 93 89,9 (10,78) -7,9 (18,71) 0,193	n = 94 90,1 (11,66) -11,0 (19,06) 0,019	n = 30 92,2 (11,72) -5,5 (19,78) --
<b>R092670-PSY-3004</b> Prieš tyrimą buvusių rodmenų vidurkis (SN) Pokyčio vidurkis (SN) p reikšmė (palyginti su placebo)	n = 125 90,7 (12,22) -7,0 (20,07) --	n = 129 90,7 (12,25) -13,6 (21,45) 0,015	n = 128 91,2 (12,02) -13,2 (20,14) 0,017	n = 131 90,8 (11,70) -16,1 (20,36) < 0,001	--
<b>R092670-SCH-201</b> Prieš tyrimą buvusių rodmenų vidurkis (SN) Pokyčio vidurkis (SN) p reikšmė (palyginti su placebo)	n = 66 87,8 (13,90) 6,2 (18,25) --	--	n = 63 88,0 (12,39) -5,2 (21,52) 0,001	n = 68 85,2 (11,09) -7,8 (19,40) < 0,0001	--

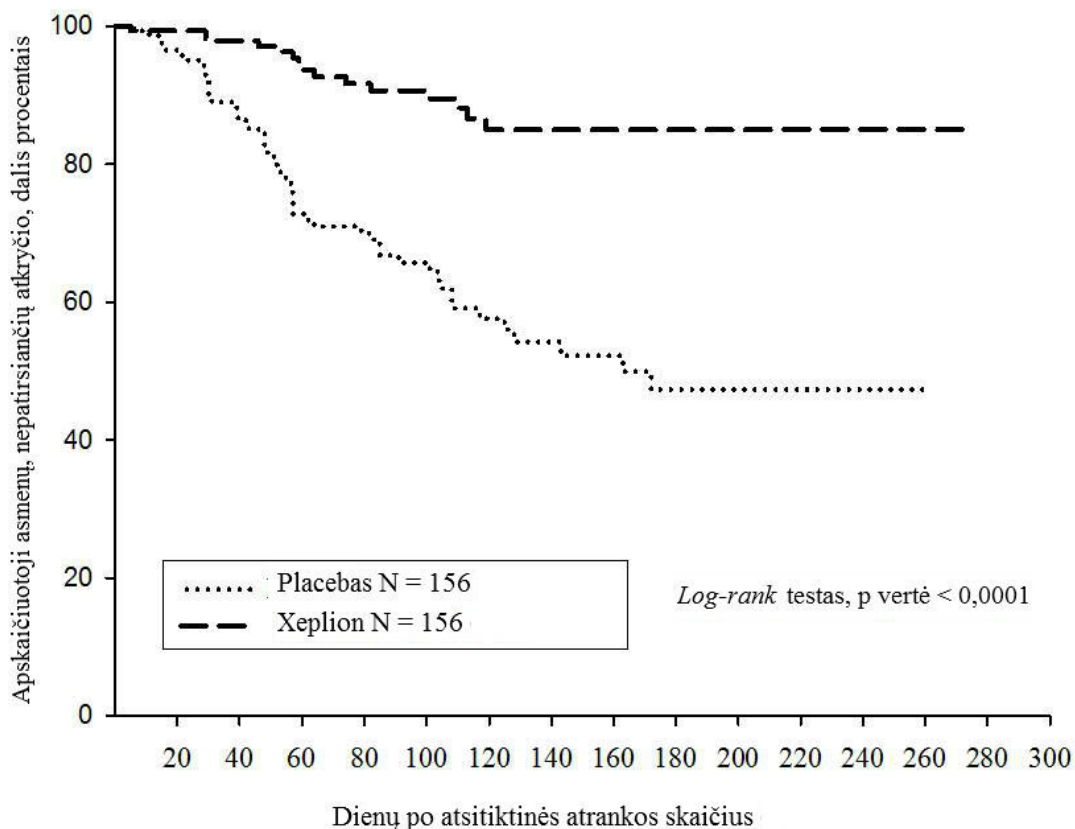
\* R092670-PSY-3007 tyrime 1-ąją dieną visiems Xeplion gydymo grupės tiriamiesiems buvo skiriama pradinė 150 mg dozė, o po to individualiai nustatyta dozė.

Pastaba. Neigiamas pokytis rodo pagerėjimą.

#### *Simptomų kontrolės palaikymas ir šizofrenijos atkryčio atitolinimas*

Xeplion veiksmingumas palaikant šizofrenijos simptomų kontrolę ir atitolinant ligos atkrytį, buvo nustatytas ilgalaikiame dvigubai aklu būdu atliktame placebo kontroliuojamame lanksčių dozių tyrime, kuriame dalyvavo 849 nesenyvi suaugę tiriamieji, atitikę šizofrenijos kriterijus pagal DSM-IV. Šį tyrimą sudarė 33 savaitių atviroji ūminių epizodų gydymo ir stabilizavimo fazė, dvigubai aklu būdu atlikta atsiktinių imčių placebo kontroliuojama fazė, skirta atkryčiui stebėti, ir 52 savaitių trukmės atviroji tęstinio gydymo fazė. Šio tyrimo metu kas mėnesį buvo skiriamos 25, 50, 75 ir 100 mg Xeplion dozės; 75 mg dozė buvo galima skirti tik 52 savaitių atvirojoje tęstinio gydymo fazėje. Pacientai per 9 savaitių trukmės pereinamąjį laikotarpį gavo skirtingų dydžių (25-100 mg) Xeplion dozes, po to buvo 24 savaitių trukmės palaikomasis periodas, kurio metu pacientams reikėjo surinkti ≤ 75 balus pagal *PANSS* skalę. Dozes koreguoti buvo leidžiama tik per pirmąsias 12 palaikomojo periodo savaitių. Iš viso 410 stabilizuotos būklės pacientų atsiktinių imčių būdu buvo paskirta vartoti Xeplion (gydymo trukmės mediana buvo 171 diena [diapazonas nuo 1 dienos iki 407 dienų]) arba

placebo (gydymo trukmės mediana 105 dienos [diapazonas nuo 8 dienų iki 441 dienos]) iki kol jiems įvykdavo ligos atkrytis įvairios trukmės dvigubai aklos fazės metu. Klinikinis tyrimas buvo sustabdytas anksčiau laiko dėl veiksmingumo priežasčių, nes Xeplion grupėje laikas iki ligos atkryčio buvo reikšmingai ilgesnis ( $p < 0,0001$ ; 1 pav.) nei placebo grupėje (santykinė rizika = 4,32; 95 % PI: 2,4-7,7).



**1 pav.:** Kaplan-Meier laiko iki ligos atkryčio grafikas – tarpinė analizė (visų tyrimo dalyvių, baigusių tyrimą ir jo nebaigusių, tarpinės analizės duomenys)

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra nereikalauja išpareigoti pateikti rezultatų tyrimų, atliktų su Xeplion visuose vaikų pogrupiuose šizofrenijai gydyti (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbicija ir pasiskirstymas

Paliperidono palmitatas yra palmitatinis esterinis paliperidono provaistas. Dėl ypač mažo tirpumo vandenyje paliperidono palmitatas po injekcijos į raumenis lėtai tirpsta iki kol yra hidrolizuojamas į paliperidoną ir absorbuojamas į sisteminę kraujotaką. Po vienos injekcijos į raumenis paliperidono koncentracija plazmoje palaipsniui didėja, kol yra pasiekama didžiausia koncentracija plazmoje;  $t_{max}$  mediana yra 13 dienų. Veikliosios medžiagos atpalaidavimas prasideda 1-ąją dieną ir trunka mažiausiai 4 mėnesius.

Po vienkartinės (25-150 mg) dozės injekcijos į deltinį raumenį  $C_{max}$  buvo vidutiniškai 28 % didesnė nei švirškiant į sėdmens raumenį. Dvi pradinės dozės (150 mg 1-ąją dieną ir 100 mg 8-ąją dieną) į deltinį raumenį padeda greitai pasiekti terapinę koncentraciją. Dėl Xeplion atpalaidavimo profilio ir dozavimo plano organizme yra palaikoma terapinė vaistinio preparato koncentracija. Bendroji



paliperidono ekspozicija po Xeplion suleidimo 25-150 mg dozių diapazone buvo tiesiogiai proporcinga dozei, o dozių, didesnių nei 50 mg,  $C_{max}$  buvo mažiau nei tiesiogiai proporcinga dozei. Xeplion 100 mg dozės pusiausvyros apykaitos didžiausios ir mažiausios koncentracijų santykis buvo 1,8 po injekcijos į sėdmens raumenį ir 2,2 po injekcijos į deltinį raumenį. Paliperidono menamo puslaikio mediana po 25-150 mg Xeplion dozių injekcijos buvo nuo 25 iki 49 dienų.

Absoliutusias paliperidono palmitato biologinis prieinamumas po Xeplion injekcijos yra 100 %.

Po paliperidono palmitato suleidimo įvyksta kryžminė paliperidono (+) ir (-) enantiomerų konversija, o (+) AUC ir (-) AUC santykis pasiekia maždaug 1,6-1,8 reikšmę.

74 % raceminio paliperidono jungiasi su plazmos baltymais.

### Biotransformacija ir eliminacija

Išgėrus vieną 1 mg greito atpalaidavimo  $^{14}C$  paliperidono dozę, po vienos savaitės 59 % dozės išsiskyrė su šlapimu nepakitusio vaistinio preparato pavidalu. Tai rodo, kad tik maža dalis paliperidono yra metabolizuojama kepenyse. Maždaug 80 % suvartotos radioaktyvios medžiagos buvo rasta šlapime ir 11 % – išmatose. Tyrimais *in vivo* buvo nustatyti keturi metabolizmo būdai: dealkilinimas, hidroksilinimas, dehidrogenacija ir benzisoksazolo skaldymas. Nei vienu iš jų nebuvo metabolizuojama daugiau nei 6,5 % dozės. Nors tyrimai *in vitro* leidžia daryti prielaidą, kad paliperidono metabolizme dalyvauja CYP2D6 ir CYP3A4 izofermentai, bet tyrimais *in vivo* nėra gauta įrodymų, kad šie izofermentai yra svarbūs paliperidono metabolizmui. Populiacijos farmakokinetikos analizės nurodo, kad pavartojus geriamojo paliperidono, nėra rasta pastebimų klirenso skirtumų tarp asmenų, kurių organizmuose CYP2D6 substratai yra metabolizuojami aktyviai ar silpnai. Tyrimų *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis duomenimis, paliperidonas smarkiai neslopina vaistinių preparatų, kurie metabolizuojami veikiant citochromo P450 izofermentams, įskaitant CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ir CYP3A5.

Tyrimų *in vitro* duomenimis paliperidonas yra P-glikoproteino substratas, o esant didelei koncentracijai – silpnas P-glikoproteino inhibitorius. Duomenų apie tyrimų *in vivo* rezultatus nėra ir jų reikšmė klinikai yra nežinoma.

### Ilgai veikiančio paliperidono palmitato injekcijos palyginimas su geriamuoju pailginto atpalaidavimo paliperidonu

Xeplion yra sukurtas atpalaiduoti paliperidoną per mėnesį, o geriamasis pailginto atpalaidavimo paliperidonas yra vartojamas vieną kartą per parą. Gydomo Xeplion pradžios planas (150 mg 1-ąją dieną ir 100 mg 8-tąją dieną injekcijos į deltinį raumenį) buvo sukurtas greitai pasiekti paliperidono pusiausvyros apykaitos koncentracijas, kai gydymas yra pradedamas be papildomai vartojamų geriamųjų preparatų.

Apskritai, gydymo Xeplion pradžios bendrasis koncentracijų plazmoje diapazonas atitiko 6-12 mg geriamojo pailginto atpalaidavimo paliperidono ekspozicijos ribas. Gydomo Xeplion pradžios plano taikymas leido išlaikyti veikliosios medžiagos ekspoziciją pacientų organizme tame pačiame diapazone, kaip ir vartojant 6-12 mg geriamąjį pailginto atpalaidavimo paliperidoną, net ir dienomis prieš pat kitos dozės skyrimą (8-ąją ir 36-ąją dienomis). Kadangi šių dviejų vaistinių preparatų medianiniai farmakokinetikos profiliai skiriasi, tiesiogiai lyginti jų farmakokinetines savybes reikia atsargiai.

### Sutrikusi kepenų funkcija

Tik nedidelė dalis paliperidono metabolizuojama kepenyse. Nors Xeplion tyrimų su kepenų funkcijos sutrikimais sergančiais pacientais neatlikta, lengvu arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams dozės koreguoti nereikia. Geriamojo paliperidono tyrimuose, kuriuose dalyvavo asmenys, sergantys vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (B klasės pagal

*Child-Pugh*), laisvojo paliperidono koncentracijos plazmoje buvo panašios į sveikų asmenų. Paliperidono tyrimų su pacientais, sergančiais sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, neatlikta.

### Sutrikusi inkstų funkcija

Buvo tirtas vienkartinės išgertos 3 mg geriamojo paliperidono pailginto atpalaidavimo tabletės dozės pašalinimas iš tiriamųjų, kurių inkstų funkcija buvo įvairaus laipsnio, organizmo. Paliperidono eliminacija lėtėjo, silpnėjant apskaičiuotajam kreatinino klirensui. Bendras paliperidono klirensas asmenų, kurie serga lengvu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas [CrCl] nuo 50 iki < 80 ml/min), organizme sumažėjo 32 %, tiriamiesiems su vidutiniu inkstų funkcijos sutrikimu (CrCl nuo 30 iki < 50 ml/min) – 64 % ir ligoniams su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (CrCl < 30 ml/min) – 71 %, todėl ekspozicija ( $AUC_{inf}$ ), palyginti su sveikais asmenimis, vidutiniškai buvo 1,5 karto didesnė sergant lengvu, 2,6 karto didesnė sergant vidutinio sunkumo ir 4,8 karto didesnė sergant sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu. Remiantis ribotais Xeplion vartojimo lengvu inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems tiriamiesiems ir farmakokinetinių simuliacijų stebėjimo duomenimis, dozę rekomenduojama sumažinti (žr. 4.2 skyrių).

### Senyvi pacientai

Populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė nepateikė jokių įrodymų apie su amžiumi susijusius farmakokinetikos skirtumus.

### Kūno masės indeksas (KMI) / kūno svoris

Paliperidono palmitato farmakokinetikos tyrimai parodė, kad antsvorio turinčių ir nutukusių asmenų plazmoje paliperidono koncentracijos buvo šiek tiek mažesnės (10-20 %), palyginti su normalaus kūno svorio pacientais (žr. 4.2 skyrių).

### Rasė

Geriamojo paliperidono tyrimų populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė su rase susijusių paliperidono farmakokinetikos skirtumų pavartojus Xeplion nenustatyta.

### Lytis

Kliniškai reikšmingų skirtumų tarp vyrų ir moterų nenustatyta.

### Rūkymas

Remiantis tyrimų *in vitro* su žmogaus kepenų fermentais duomenimis, paliperidonas nėra CYP1A2 substratas, todėl rūkymas neturėtų turėti poveikio paliperidono farmakokinetinėms savybėms. Rūkymo poveikis paliperidono farmakokinetikai nebuvo tirtas tyrimų su Xeplion metu. Geriamojo paliperidono pailginto atpalaidavimo tablečių tyrimų populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė parodė, kad paliperidono ekspozicija rūkančiųjų organizme, palyginti su nerūkančiais, yra nežymiai mažesnė. Nėra manoma, kad šis skirtumas būtų kliniškai reikšmingas.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Į raumenis leidžiamo paliperidono palmitato (dozuojamo 1 kartą per mėnesį) ir geriamojo paliperidono kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su žiurkėmis ir šunimis nustatytas daugiausiai farmakologinis poveikis, toks kaip sedacija ir prolaktino sukeliamas poveikis pieno liaukoms ir lyties organams. Gyvūnų, kuriems buvo skiriama paliperidono palmitato, injekcijos į raumenis vietoje buvo pastebėta uždegiminė reakcija. Pavieniais atvejais toje vietoje susiformavo abscesas.

Geriamojo risperidono (kurio didelė dalis žiurkių ir žmonių organizme virsta paliperidonu) poveikio reprodukcijai tyrimuose su žiurkėmis buvo nustatytas nepageidaujamas poveikis atsivestų jauniklių kūno svoriui ir išgyvenamumui. Skiriant švirkšti iki didžiausių (160 mg/kg kūno svorio per parą)

paliperidono palmitato dozių vaikingoms žiurkių patelėms, kai pasiekta ekspozicija buvo 4,1 karto didesnė už ekspoziciją žmonėms, vartojantiems didžiausią rekomenduojamą 150 mg dozę, embriotoksinio arba apsigimimų nepastebėta. Kiti vaikingoms gyvūnų patelėms skiriami dopamino antagonistai turėjo neigiamą poveikį jauniklių mokymuisi ir motorinei raidai.

Genotoksinio paliperidono palmitato ar paliperidono poveikio nenustatyta. Geriamojo risperidono kancerogeniškumo tyrimuose su žiurkėmis ir pelėmis padaugėjo hipofizės adenomų (pelėms), endokrininių kasos adenomų (žiurkėms) ir pieno liaukų adenomų (abiejų rūšių gyvūnams). Į raumenis leidžiamo paliperidono palmitato kancerogeninis poveikis buvo vertinamas su žiurkėmis. Pieno liaukų adenokarcinomų atvejų žiurkių patelėms skaičius statistiškai reikšmingai padidėjo skiriant 10, 30 ir 60 mg/kg kūno svorio per mėnesį dozes. Žiurkių patinams pieno liaukų adenomų ir karcinomų atvejų skaičius statistiškai reikšmingai padidėjo skiriant 30 ir 60 mg/kg kūno svorio per mėnesį dozes, atitinkančias 1,2 ir 2,2 kartų didesnę ekspoziciją nei būna žmonėms, vartojantiems didžiausią rekomenduojamą 150 mg dozę. Šie navikai gali būti susiję su ilgalaikiu antagonistiniu poveikiu dopamino D2 receptoriams ir hiperprolaktinemija. Kokią reikšmę šie graužikams pasireiškę reiškiniai gali turėti žmogui, nežinoma.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Polisorbatas 20  
Makrogolis 4 000  
Citrinų rūgštis monohidratas  
Bevandenis dinatrio fosfatas  
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas  
Natrio hidroksidas (pH reguliuoti)  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

#### 100 ml

1 ml suspensijos užpildytame ciklinio olefino kopolimero švirkšte su stūmoklio fiksatoriumi, atgalinės eigos ribotuvu ir bromobutilo gumos kamšteliu su viena 0,72 mm x 38,1 mm (22 dydžio, 1½ colio) saugia adata ir viena 0,64 mm x 25,4 mm (23 dydžio, 1 colio) saugia adata.

#### 150 ml

1,5 ml suspensijos užpildytame ciklinio olefino kopolimero švirkšte su stūmoklio fiksatoriumi, atgalinės eigos ribotuvu ir bromobutilo gumos kamšteliu su viena 0,72 mm x 38,1 mm (22 dydžio, 1½ colio) saugia adata ir viena 0,64 mm x 25,4 mm (23 dydžio, 1 colio) saugia adata.

Pakuotės dydžiai

Pakuotėje yra 1 užpildytas švirkštas ir 2 adatos.

Pakuotė gydymui pradėti  
Kiekvienoje pakuotėje yra 1 Xeplion 150 mg pakuotė ir 1 Xeplion 100 mg pakuotė.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

#### **7. REGISTRUOTOJAS**

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

#### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/672/006

#### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2011 m. kovo 4 d.  
Paskutinio perregistravimo data: 2015 m. gruodžio 16 d.

#### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

MMMM m. mėnesio DD d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xeplion 25 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija  
paliperidonum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename užpildytame švirkšte yra paliperidono palmitato, atitinkančio 25 mg paliperidono.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: polisorbato 20, makrogolis 4 000, citrinų rūgštis monohidratas, bevandenis dinatrio fosfatas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija.

1 užpildytas švirkštas 0,25 ml

2 adatos

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į raumenis

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/672/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xep lion 25 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Xeplion 25 mg injekcija  
paliperidonum  
i.m.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

25 mg

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĒŽUTĒ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xeplion 50 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija  
paliperidonum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename užpildytame švirkšte yra paliperidono palmitato, atitinkančio 50 mg paliperidono.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: polisorbato 20, makrogolis 4 000, citrinų rūgštis monohidratas, bevandenis dinatrio fosfatas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija.

1 užpildytas švirkštas 0,5 ml

2 adatos

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į raumenis

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/672/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xep lion 50 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Xeplion 50 mg injekcija  
paliperidonum  
i.m.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

50 mg

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xeplion 75 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija  
paliperidonum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename užpildytame švirkšte yra paliperidono palmitato, atitinkančio 75 mg paliperidono.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: polisorbato 20, makrogolis 4 000, citrinų rūgštis monohidratas, bevandenis dinatrio fosfatas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija.

1 užpildytas švirkštas 0,75 ml

2 adatos

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į raumenis

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/672/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xep lion 75 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Xeplion 75 mg injekcija  
paliperidonum  
i.m.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

75 mg

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xeplion 100 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija  
paliperidonum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename užpildytame švirkšte yra paliperidono palmitato, atitinkančio 100 mg paliperidono.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: polisorbato 20, makrogolis 4 000, citrinų rūgštis monohidratas, bevandenis dinatrio fosfatas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija.

1 užpildytas švirkštas 1 ml

2 adatos

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į raumenis

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/672/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xep lion 100 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Xeplion 100 mg injekcija  
paliperidonum  
i.m.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

100 mg

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xeplion 150 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija  
paliperidonum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename užpildytame švirkšte yra paliperidono palmitato, atitinkančio 150 mg paliperidono.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: polisorbatas 20, makrogolis 4 000, citrinų rūgštis monohidratas, bevandenis dinatrio fosfatas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija.

1 užpildytas švirkštas 1,5 ml

2 adatos

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į raumenis

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJŲ VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/672/005

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xep lion 150 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Xeplion 150 mg injekcija  
paliperidonum  
i.m.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

150 mg

**6. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS  
PAKUOTĖ GYDYMUI PRADĖTI  
IŠORINĖ ETIKETĖ (SU MĒLYNA DĒŽUTE)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xeplion 150 mg  
Xeplion 100 mg  
pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija  
paliperidonum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Xeplion 150 mg. Kiekviename užpildytame švirkšte yra paliperidono palmitato, atitinkančio 150 mg paliperidono.  
Xeplion 100 mg. Kiekviename užpildytame švirkšte yra paliperidono palmitato, atitinkančio 100 mg paliperidono.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: polisorbato 20, makrogolis 4 000, citrinų rūgštis monohidratas, bevandenis dinatrio fosfatas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

**Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija.**

Pakuotė gydymui pradėti.

Vienoje pakuotėje yra 2 užpildyti švirkštai:

1 užpildytas švirkštas su 150 mg paliperidono 1,5 ml ir 2 adatos

1 užpildytas švirkštas su 100 mg paliperidono 1 ml ir 2 adatos

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į raumenis

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki



**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/672/006

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xepion 150 mg

xepion 100 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**KARTONO DĖŽUTĖ (150 mg UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS, ESANTIS PAKUOTĖS GYDYMUI PRADĖTI SUDETYJE - BE MĒLYNOS DĖŽUTĖS)**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xeplion 150 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija  
paliperidonum

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename užpildytame švirškšte yra paliperidono palmitato, atitinkančio 150 mg paliperidono.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: polisorbatas 20, makrogolis 4 000, citrinų rūgštis monohidratas, bevandenis dinatrio fosfatas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija

Pirma diena

1 užpildytas švirškštas 1,5 ml

2 adatos

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į raumenis

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/672/006

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xep lion 150 mg

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ (100 mg UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS, ESANTIS PAKUOTĖS GYDYMUI PRADĖTI SUDETYJE - BE MĖLYNOS DĖŽUTĖS)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xeplion 100 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija  
paliperidonum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename užpildytame švirkšte yra paliperidono palmitato, atitinkančio 100 mg paliperidono.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: polisorbatas 20, makrogolis 4 000, citrinų rūgštis monohidratas, bevandenis dinatrio fosfatas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija

Aštunta diena

1 užpildytas švirkštas 1 ml

2 adatos

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į raumenis

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/672/006

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xep lion 100 mg

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

**Xeplion 25 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija**  
**Xeplion 50 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija**  
**Xeplion 75 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija**  
**Xeplion 100 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija**  
**Xeplion 150 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija**

paliperidonas (*paliperidonum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Xeplion ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xeplion
3. Kaip vartoti Xeplion
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xeplion
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### 1. Kas yra Xeplion ir kam jis vartojamas

Xeplion sudėtyje yra veikliosios medžiagos paliperidono, kuris priklauso vaistų nuo psichozės grupei ir yra skiriamas palaikomajam šizofrenijos simptomų gydymui suaugusiems pacientams, kurių būklė stabilizuota paliperidonu ar risperidonu.

Jeigu Jums anksčiau buvo atsakas į gydymą paliperidonu ar risperidonu ir Jums pasireiškia lengvi ar vidutinio sunkumo simptomai, gydytojas gali pradėti gydymą Xeplion be išankstinio būklės stabilizavimo paliperidonu ar risperidonu.

Šizofrenija yra liga, kuriai būdingi pozityvieji ir negatyvieji simptomai. Pozityviaisiais simptomais vadinamas simptomų, kurių normaliu atveju nebūna, perteklius. Pavyzdžiui, šizofrenija sergantis asmuo gali girdėti nesančius balsus arba matyti nesančius dalykus (tai vadinama haliucinacijomis), tikėti nerealiais dalykais (tai vadinama kliesiais) arba jausti neįprastą įtarumą kitų žmonių atžvilgiu. Negatyviaisiais simptomais vadinamas elgesio arba jausmų, kurie normaliu atveju būna, trūkumas. Pavyzdžiui, šizofrenija sergantis asmuo gali atrodyti užsisklendęs savyje, nerodyti jokių emocijų arba jam gali būti sunku aiškiai ir logiškai kalbėti. Šia liga sergantys žmonės taip pat gali jaustis prislėgti, neramūs, kalti ar įsitempę.

Xeplion gali padėti sumažinti Jūsų ligos simptomus ir neleisti simptomams atsinaujinti.

### 2. Kas žinotina prieš vartojant Xeplion

#### Xeplion vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija paliperidonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija kitiems vaistams nuo psichozės, įskaitant risperidoną.

#### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Xeplion.

Šio vaisto tyrimų su senyvais demencija sergančiais pacientais nebuvo atlikta. Vis dėlto, senyviems demencija sergantiems pacientams, kurie yra gydomi kitokiais panašiais vaistais, gali būti padidėjusi insulto ar mirties rizika (žr. 4 skyrių “Galimas šalutinis poveikis”).

Visiems vaistams yra būdingas šalutinis poveikis, o nuo kai kurio šio vaisto šalutinio poveikio gali pasunkėti kiti sveikatos sutrikimai. Dėl šios priežasties būtinai pasitarkite su gydytoju, jeigu yra toliau išvardytų būklių, kurios gali pasunkėti gydymo šiuo vaistu metu:

- jeigu sergate Parkinsono liga;
- jeigu Jums kada nors buvo diagnozuota būklė, kuriai būdinga aukšta kūno temperatūra ir raumenų sąstingis (ši būklė dar yra vadinama piktybiniu neurolepsiniu sindromu);
- jeigu Jums kada nors buvo atsiradę nenormalių liežuvio ar veido judesių (tai vadinama vėlyvąja diskinezija);
- jeigu žinote, kad anksčiau Jums buvo nustatyti maži baltųjų kraujo ląstelių kiekiai (tai galėjo sukelti kiti vaistai, arba ne);
- jeigu sergate arba turite polinkį sirgti diabetu;
- jeigu buvo nustatytas krūties vėžys arba smegenyse esančios posmegeninės liaukos navikas;
- jeigu sergate širdies liga arba gydotės nuo širdies ligos vaistais, kurie gali mažinti Jūsų kraujospūdį;
- jeigu Jūsų kraujospūdis sumažėja, kai staiga atsistojate ar atsisėdate;
- jeigu sergate epilepsija;
- jeigu turite inkstų sutrikimų;
- jeigu turite kepenų sutrikimų;
- jeigu yra pailgėjusi ir (arba) skausminga erekcija;
- jeigu Jums sunku kontroliuoti bazinę kūno temperatūrą arba perkaitimą;
- jei Jums yra nenormaliai padidėjusi hormono prolaktino koncentracija kraujyje arba jeigu Jums yra galimai nuo prolaktino priklausomas auglys;
- jeigu Jums ar kuriam nors Jūsų kraujo giminaičiui buvo susidarę kraujo krešuliai, nes vaistai nuo psichozės yra susiję su kraujo krešulių formavimusi.

Jeigu Jums yra bet kuri iš aukščiau nurodytų būklių, pasakykite apie tai savo gydytojui, nes jis gali norėti koreguoti Jūsų vaisto dozę arba kurį laiką Jus stebėti.

Kadangi pavojingai maži tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, reikalingų kovoti su infekcija Jūsų kraujyje, kiekiai šio vaisto vartojantiems pacientams buvo stebėti labai retai, Jūsų gydytojas gali patikrinti Jūsų baltųjų kraujo ląstelių kiekius.

Net jeigu anksčiau toleravote geriamąjį paliperidoną ar geriamąjį risperidoną, po Xeplion injekcijų sulėidimo retai pasitaiko alerginių reakcijų. Tuojau pat kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu Jums atsirado išbėrimas, gerklės patinimas, niežėjimas ar sunkumas kvėpuojant, nes tai gali būti sunkios alerginės reakcijos požymiai.

Vartojant šį vaistą gali padidėti Jūsų svoris. Žymus svorio padidėjimas gali neigiamai paveikti Jūsų sveikatą. Gydytojas turi reguliariai matuoti Jūsų kūno svorį.

Kadangi šio vaisto vartojantiems pacientams buvo nustatytas cukrinis diabetas arba jau esančio cukrinio diabeto paūmėjimas, Jūsų gydytojas turi patikrinti dėl didelio cukraus kiekio kraujyje požymių. Cukriniu diabetu sergantiems pacientams reikia reguliariai tikrinti gliukozės kiekį kraujyje.

Kadangi šis vaistas gali slopinti poreikį vėmti, jis gali užmaskuoti normalią organizmo reakciją į kenksmingų medžiagų pavartojimą arba kitus sveikatos sutrikimus.

Operacijos dėl akies lęšiuko drumsties (kataraktos) metu vyzdys (juodos spalvos skritulys Jūsų akies viduryje) gali nepadidėti iki reikiamo dydžio. Be to, operacijos metu rainelė (spalvotoji akies dalis) gali tapti suglebusi, ir dėl to gali būti pažeista akis. Jeigu planuojate savo akies operaciją, būtinai pasakykite savo akių gydytojui, kad vartojate šį vaistą.



## **Vaikams ir paaugliams**

Šis vaistas nėra skirtas vartoti žmonėms, jaunesniems nei 18 metų.

## **Kiti vaistai ir Xeplion**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Jei kartu su šiuo vaistu yra vartojama karbamazepino (vaisto nuo epilepsijos ir nuotaikos stabilizatoriaus), gali reikėti keisti šio vaisto dozę.

Šis vaistas visų pirma veikia galvos smegenyse, todėl dėl jo sąveikos su kitais vaistais, tokiais kaip kiti vaistai psichikos sutrikimams gydyti, opioidai, antihistamininiai preparatai ir vaistai miego sutrikimams gydyti, kurie irgi veikia galvos smegenyse, gali pasunkėti šalutinis poveikis, toks kaip mieguistumas arba kitoks poveikis galvos smegenims.

Kadangi šis vaistas gali sumažinti kraujospūdį, kartu su kraujospūdį mažinančiais vaistais šį vaistą vartoti reikia atsargiai.

Šis vaistas gali silpninti vaistų nuo Parkinsono ligos ir neramių kojų sindromo (pvz., levodopos) poveikį.

Vartojant šį vaistą, elektrokardiogramoje (EKG) gali atsirasti sutrikimas, rodantis, kad yra pailgėjęs elektros impulso perdavimo per tam tikrą širdies dalį laikas (tai vadinama QT intervalo pailgėjimu). Kiti vaistai, kuriems būdingas toks poveikis, yra tam tikri vaistai, kuriais gydomi širdies ritmo sutrikimai arba infekcija, bei kiti vaistai nuo psichozės.

Jeigu Jums yra polinkis išsivystyti traukuliams, nuo šio vaisto jų atsiradimo tikimybė gali dar labiau padidėti. Kiti vaistai, kuriems būdingas toks poveikis, yra tam tikri vaistai, kuriais gydoma depresija arba infekcija, bei kiti vaistai nuo psichozės.

Xeplion turi būti atsargiai vartojamas su vaistais, kurie didina centrinės nervų sistemos aktyvumą (psichostimuliaciniais, tokiais kaip metilfenidatas).

## **Xeplion vartojimas su alkoholiu**

Reikėtų vengti vartoti alkoholio.

## **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Nėštumo metu šio vaisto vartoti negalima, nebent tai būtų aptarta su Jūsų gydytoju. Naujagimiams, kurių motinos vartojo paliperidoną paskutiniuoju nėštumo trimestru (paskutiniuosius tris nėštumo mėnesius), gali būti šių toliau išvardytų simptomų: drebėjimas, raumenų sustingimas ir (arba) silpnumas, mieguistumas, sujaudinimas, kvėpavimo sutrikimas ir apsunkintas maitinimas. Jeigu Jūsų kūdikiui atsirastų bet kuris iš šių simptomų, Jums gali reikėti kreiptis į gydytoją.

Šis vaistas gali patekti kūdikiui per motinos pieną ir gali jam pakenkti. Todėl vartojant šio vaisto, žindyti negalima.

## **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Vartojant šio vaisto galite jaustis apsvaigę, labai pavargę ir gali sutrikti rega (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Į tai reikia atsižvelgti situacijose, kai turite būti visiškai budrūs (pvz., vairuojant automobilį arba valdant mechanizmus).

## **Xeplion sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### 3. Kaip vartoti Xeplion

Šį vaistą sušvirkšti turi gydytojas arba kitas sveikatos priežiūros darbuotojas. Gydytojas Jums pasakys, kada Jums reikės kitos injekcijos. Labai svarbu nepraleisti suplanuotos dozės. Jeigu negalite atvykti nurodytu laiku, būtinai tuojau pat paskambinkite gydytojui ir kaip galima greičiau suderinkite kitą apsilankymo laiką.

Pirmąją (150 mg) ir antrąją (100 mg) šio vaisto injekcijas gausite į žastą maždaug su vienos savaitės pertrauka. Po to vaisto (nuo 25 mg iki 150 mg) Jums bus švirkščiamas į žastą arba sėdmenis vieną kartą per mėnesį.

Jeigu gydytojas Jūsų gydymą ilgo veikimo risperidono injekcijomis keičia į šį vaistą, tuo metu, kai Jums numatyta kita injekcija, Jums bus suleista pirma šio vaisto dozė (nuo 25 mg iki 150 mg) į žastą arba sėdmenis. Vėliau vaisto (nuo 25 mg iki 150 mg) Jums bus leidžiama į žastą arba sėdmenis vieną kartą per mėnesį. Priklausomai nuo Jūsų simptomų, gydytojas gali padidinti arba sumažinti dozę vienu dydžiu, kai atvyksite suplanuotai mėnesinei injekcijai.

#### Pacientai, kuriems yra inkstų sutrikimu

Jūsų gydytojas gali keisti šio vaisto dozę, atsižvelgdamas į Jūsų inkstų funkciją. Jeigu sergate lengva inkstų liga, gydytojas gali skirti vartoti mažesnę dozę. Jeigu sergate vidutinio sunkumo ar sunkia inkstų liga, šio vaisto vartoti negalima.

#### Senyvi pacientai

Jeigu yra susilpnėjusi Jūsų inkstų funkcija, Jūsų gydytojas gali sumažinti Jūsų vartojamą šio vaisto dozę.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Xeplion dozę?**

Vaisto Jums bus skiriama stebint sveikatos priežiūros darbuotojams, todėl yra mažai tikėtina, kad bus sušvirkšta per didelė dozė.

Pacientams, pavartojusiems per daug paliperidono, gali pasireikšti šie simptomai: mieguistumas arba sedacija, dažnas širdies plakimas, mažas kraujospūdis, nenormali elektrokardiograma (užrašoma širdies elektrinė veikla), sulėtėję ar neįprasti veido, kūno, rankų ar kojų judesiai.

#### **Nustojus vartoti Xeplion**

Jeigu Jūs nutrauksite injekcijas, vaisto poveikis išnyks. Nenutraukite šio vaisto vartojimo, kol to nenurodys Jūsų gydytojas, nes kitaip gali atsinaujinti Jūsų ligos simptomai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

#### **Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu:**

- venose, ypač kojų, formuojasi kraujyje krešuliai (gali pasireikšti tokie simptomai: kojų patinimas, skausmas ir paraudimas), kurie gali kraujagyslėmis nukeliauti į plaučius ir sukelti krūtinės skausmą bei kvėpavimo pasunkėjimą. Jeigu pastebėjote kurį nors iš šių simptomų, nedelsdami kreipkitės patarimo į gydytoją;
- sergate demencija ir staiga pakinta psichinė būklė arba staiga pasireiškia veido, rankų ar kojų, ypač venoje pusėje, silpnumas ar nutirpimas, arba tampa neaiški kalba, nors ir trumpam. Tai gali būti insulto požymiai;
- pasireiškia karščiavimas, raumenų sustingimas, prakaitavimas ar sąmonės pritemimas (sutrikimas vadinamas piktybiniu neurolepsiniu sindromu). Gali prireikti Jus skubiai gydyti;
- esate vyras ir pasireiškia ilgalaikė ar skausminga erekcija. Tai vadinama priapizmu. Gali prireikti Jus skubiai gydyti;

- pasireiškia nevalingi ritmiški liežuvio, burnos ir veido judesiai. Gali prireikti nutraukti paliperidono vartojimą;
- pasireiškia sunki alerginė reakcija, kuri pasireiškia karščiavimu, burnos, veido, lūpų ar liežuvio patinimu, dusuliu, niežuliu, odos išbėrimu ir, kartais, kraujospūdžio sumažėjimu (tokia būklė vadinama anafilaksine reakcija). Net jeigu anksčiau toleravote geriamąjį risperidoną ar geriamąjį paliperidoną, po paliperidono injekcijų suleidimo retai pasitaiko alerginių reakcijų;
- Jums planuojama akies operacija. Būtinai pasakykite savo akių gydytojui, kad Jūs vartojate šį vaistą. Atliekant operaciją dėl akies lęšiuko drumstumo (kataraktos), rainelė (spalvotoji akies dalis) operacijos metu gali suglebti (tai vadinama suglebusios rainelės sindromu) ir dėl to gali būti pažeista akis;
- žinote, kad Jūsų kraujyje yra pavojingai maži kiekiai tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, reikalingų kovoti su infekcija.

Gali pasireikšti šie šalutiniai poveikiai:

**Labai dažnas šalutinis poveikis: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų**

- negalėjimas užmigti arba miegoti.

**Dažnas šalutinis poveikis: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų**

- bendro peršalimo simptomai, šlapimo takų infekcija, į sirgimą gripu panašus pojūtis;
- Xeplion gali padidinti hormono prolaktino koncentraciją, kuri randama atlikus tyrimą (tai gali sukelti simptomus, arba ne). Atsiradus didelės prolaktino koncentracijos simptomams, tarp jų vyrams gali būti krūtų pabrinkimas, sunkumas patiriant ir išlaikant erekciją arba kiti lytinės funkcijos sutrikimai. Moterims gali būti krūtų diskomfortas, pieno išsiskyrimas iš krūtų, praleistos mėnesinės ar kitos problemos su mėnesinių ciklu;
- didelis cukraus kiekis kraujyje, kūno svorio padidėjimas, kūno svorio sumažėjimas, sumažėjęs apetitas;
- irzlumas, depresija, nerimas;
- parkinsonizmas: ši būklė gali pasireikšti lėtu arba sutrikusiu judėjimu, raumenų sustingimo ar įtempimo pojūčiu (judesiai tampa trūkčiojantys), o kartais netgi judesių sustingimo ir tolimesnio atsinaujinimo pojūčiu. Tarp kitų parkinsonizmo požymių yra lėta šlepsinti eisena, drebulys ramybėje, sustiprėjęs seilių išskyrimas ir (arba) seilėtekis, ir veido išraiškos praradimas;
- neramumas, mieguistumo ar sumažėjusio budrumo pojūtis;
- distonija: ši būklė pasireiškia lėtu arba nevalingu raumenų susitraukimu. Nors ši būklė gali apimti bet kurią kūno dalį (ir gali pasireikšti nenormalia kūno laikysena), distonija dažnai apima veido raumenis, įskaitant nenormalius akių, burnos, liežuvio ar žandikaulio judesius;
- galvos svaigimas;
- diskinezija: ši būklė apima nevalingus raumenų judesius, ir gali pasireikšti pasikartojančiais, spazminiais arba iškreiptais judesiais ar trūkčiojimu;
- tremoras (drebulys);
- galvos skausmas;
- dažnas širdies plakimas;
- padidėjęs kraujospūdis;
- kosulys, užgulta nosis;
- pilvo skausmas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, nevirškinimas, dantų skausmas;
- padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas Jūsų kraujyje;
- kaulų ar raumenų skausmas, nugaros skausmas, sąnarių skausmas;
- dingingios mėnesinės;
- karščiavimas, silpnumas, nuovargis;
- injekcijos vietos reakcija, įskaitant niežulį, skausmą ar patinimą.

### **Nedažnas šalutinis poveikis: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų**

- plaučių uždegimas, krūtinės ląstos infekcija (bronchitas), kvėpavimo takų infekcija, sinusų infekcija, šlapimo pūslės infekcija, ausies infekcija, nagų grybelinė infekcija, tonzilitas, odos infekcija;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, padedančių apsaugoti Jus nuo infekcijos, kiekio sumažėjimas, anemija;
- alerginė reakcija;
- diabetas arba diabeto pasunkėjimas, padidėjusi insulino (cukraus koncentraciją kraujyje kontroliuojančio hormono) koncentracija Jūsų kraujyje;
- padidėjęs apetitas;
- apetito praradimas, dėl kurio atsiranda blogas maitinimasis ir mažas kūno svoris;
- padidėjęs trigliceridų (riebalų) kiekis kraujyje, padidėjęs cholesterolio kiekis Jūsų kraujyje;
- miego sutrikimas, pakili nuotaika (manija), sumažėjęs lytinis potraukis, nervingumas, košmarai;
- vėlyvoji diskinezija (timpčiojantys ar trūkčiojantys veido, liežuvio ar kitų kūno dalių judesiai, kurių negalite kontroliuoti). Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškė nevalingi ritmiški liežuvio, burnos ir veido judesiai. Gali reikėti nutraukti šio vaisto vartojimą.
- alpimas, nuolatinis poreikis judinti kūno dalis, galvos svaigimas atsistojus, dėmesio sutrikimas, kalbos sutrikimas, nenormalus skonio pojūtis ar jo praradimas, sumažėjęs odos jautrumas skausmui ir lietimui, odos dilgčiojimo, dūrimo ar tirpimo pojūtis;
- neryškus matymas, akies infekcija ar akies junginės uždegimas, akies sausmė;
- sukimosi pojūtis (svaigulys), spengimas ausyse, ausies skausmas;
- impulsų perdavimo iš viršutinės į apatinę širdies dalį pertrūkis, nenormalus širdies elektrinis laidumas, QT intervalo pailgėjimas širdies elektrokardiogramoje, pagreitetes širdies plakimas atsistojus, retas širdies susitraukimų dažnis, užrašyta nenormali širdies elektrinė veikla (elektrokardiogramoje arba EKG), širdies plazdėjimo arba mušimo krūtinėje pojūtis (palpitacijos);
- sumažėjęs kraujospūdis, sumažėjęs kraujospūdis atsistoiant (todėl, kai kurie žmonės, vartojantys šį vaistą, gali jausti silpnumą, galvos svaigimą arba, staigiai atsisėdus ar atsistojus, nualpti);
- dusulys, gerklės skausmas, kraujavimai iš nosies;
- pilvo diskomfortas, skrandžio ar žarnyno infekcija, sunkumas ryjant, sausa burna;
- pernelyg didelis dujų išsiskyrimas žarnyne;
- GGT (kepenų fermento gama-gliutamiltansferazės) aktyvumo padidėjimas kraujyje, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas kraujyje;
- ruplės (vadinamoji dilgėlinė), niežulys, išbėrimas, plikimas, egzema, sausa oda, odos raudonumas, aknė, pūlinys po oda;
- KFK (kreatino fosfokinazės) aktyvumo padidėjimas kraujyje (fermento, kuris kartais yra išskiriamas irstant raumenims);
- raumenų spazmai, sąnarių sąstingis, raumenų silpnumas;
- šlapimo nelaikymas (kontrolės stoka), dažnas šlapinimasis, skausmas šlapinant;
- erekcijos disfunkcija, ejakuliacijos sutrikimas, praleistos mėnesinės ar kiti mėnesinių ciklo sutrikimai (moterims), krūtų padidėjimas (vyrams), lytinės funkcijos sutrikimas, krūties skausmas, pieno tekėjimas iš krūtų;
- veido, burnos, akių ar lūpų patinimas, kūno, rankų ar kojų patinimas;
- padidėjusi kūno temperatūra;
- eisenos pokyčiai;
- krūtinės skausmas, diskomforto pojūtis krūtinėje, bloga savijauta;
- odos sukietėjimas;
- pargriuvimas.

### **Retas šalutinis poveikis: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų**

- akių infekcija;
- erkių sukeltas odos uždegimas, besilupanti, niežtinti galvos arba kūno oda;
- eozinofilų (baltųjų kraujo ląstelių rūšis) kiekio padidėjimas kraujyje;
- trombocitų (kraujo ląstelių, kurios padeda stabdyti kraujavimą) kiekio sumažėjimas;
- galvos drebinimas;

- neadekvatus šlapimo kiekį kontroliuojančio hormono išsiskyrimas;
- cukrus šlapime;
- gyvybei pavojingos nekontroliuojamo diabeto komplikacijos;
- mažas cukraus kiekis kraujyje;
- per didelis vandens gėrimas;
- nejudėjimas ar nereagavimas nemiegant (katatonija);
- sumišimas;
- vaikščiojimas per miegus;
- emocijų stoka;
- negalėjimas pasiekti orgazmo;
- piktybinis neurolepsinis sindromas (sumišimas, sąmonės pritemimas ar išnykimas, aukšta temperatūra ir sunkus raumenų sąstingis), smegenų kraujagyslių sutrikimai, įskaitant staigų smegenų aprūpinimo krauju nutrūkimą (insultą arba „mikro“ insultą), nereagavimas į dirgiklius, sąmonės praradimas, žemas sąmonės lygis, konvulsijos (traukuliai), pusiausvyros sutrikimas;
- nenormali koordinacija;
- glaukoma (padidėjęs spaudimas akies obuolio viduje);
- problemos su Jūsų akių judesiais, sukamieji akies judesiai, per didelis akių jautrumas šviesai, padidėjęs ašarojimas, akių raudonumas;
- prieširdžių virpėjimas (nenormalus širdies ritmas), nereguliarus širdies plakimas;
- kraujo krešuliai plaučiuose, kurie gali sukelti krūtinės skausmą bei kvėpavimo pasunkėjimą. Jeigu pastebėjote kurį nors iš šių simptomų, nedelsdami kreipkitės patarimo į gydytoją;
- kraujo krešuliai venose, ypač kojų (gali pasireikšti tokie simptomai: kojų patinimas, skausmas ir paraudimas). Jeigu pastebėjote kurį nors iš šių simptomų, nedelsdami kreipkitės patarimo į gydytoją;
- raudonis;
- apsinkintas kvėpavimas miego metu (miego apnėja);
- plaučių kongestija, kvėpavimo takų kongestija;
- traškėjimo garsas plaučiuose, švokštimas;
- kasos uždegimas, patinęs liežuvis, išmatų nelaikymas, labai kietos išmatos;
- žarnų nepraeinamumas;
- suskeldėjusios lūpos;
- odos išbėrimas, susijęs su vaisto vartojimu, odos sustorėjimas, pleiskanos;
- raumeninių skaidulų irimas ir skausmas raumenyse (rabdomiolizė);
- sąnarių patinimas;
- negalėjimas nusišlapinti;
- krūties diskomfortas, krūtų liaukų padidėjimas, krūties padidėjimas;
- išskyros iš makšties;
- priapizmas (ilgalaikė varpos erekcija, kuriai gali būti reikalingas chirurginis gydymas);
- labai žema kūno temperatūra, šaltkrėtis, troškulio pojūtis;
- vaisto nutraukimo simptomai;
- pūlinys, susidaręs dėl infekcijos injekcijos vietoje, giliųjų odos audinių infekcija, cista injekcijos vietoje, kraujosruvos injekcijos vietoje.

**Dažnis nežinomas: dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis**

- pavojingai maži kiekiai Jūsų kraujyje tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, reikalingų kovoti su infekcija;
- sunki alerginė reakcija, kuri pasireiškia karščiavimu, patinusia burna, veidu, lūpa ar liežuvium, dusuliu, niežuliu, odos išbėrimu ir, kartais, kraujospūdžio sumažėjimu;
- pavojingai per didelis vandens kiekio suvartojimas;
- su miegu susijęs valgymo sutrikimas;
- nekontroliuojamo diabeto sukelta koma;
- sumažėjęs deguonies kiekis Jūsų kūno dalyse (dėl nepakankamos kraujo apytakos);
- greitas, paviršutiniškas kvėpavimas, plaučių uždegimas dėl maisto įkvėpimo į plaučius, balso sutrikimas;

- žarnų raumenų judesių stoka, kuri sukelia nepraeinamumą;
- odos ir akių pageltimas (gelta);
- sunkus ar gyvybei pavojingas išbėrimas su pūslėmis ir odos lupimusi, kuris gali pirmiausiai pasireikšti burnos ertmėje ir aplink burną, nosį, akis ir lytinius organus bei išplisti į kitas kūno dalis (Stivenso-Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė);
- sunki alerginė reakcija su tinimu, kuris gali apimti gerklę ir apsunkinti kvėpavimą;
- odos spalvos pokytis;
- nenormali laikysena;
- naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo Xeplion, gali pasireikšti vaisto šalutiniai poveikiai ir (arba) vaisto nutraukimo simptomai, tokie kaip dirglumas, lėtas ar ilgalaikis raumenų susitraukimas, drebulys, mieguistumas, kvėpavimo ar maitinimosi problemos;
- sumažėjusi kūno temperatūra;
- žuvusios odos ląstelės injekcijos vietoje ir opa injekcijos vietoje.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Xeplion**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir švirkšto po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Xeplion sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra paliperidonas.

Kiekviename užpildytame Xeplion 25 mg švirkšte yra 0,25 ml 39 mg paliperidono palmitato.

Kiekviename užpildytame Xeplion 50 mg švirkšte yra 0,5 ml 78 mg paliperidono palmitato.

Kiekviename užpildytame Xeplion 75 mg švirkšte yra 0,75 ml 117 mg paliperidono palmitato.

Kiekviename užpildytame Xeplion 100 mg švirkšte yra 1 ml 156 mg paliperidono palmitato.

Kiekviename užpildytame Xeplion 150 mg švirkšte yra 1,5 ml 234 mg paliperidono palmitato.

Pagalbinės medžiagos yra:

Polisorbatas 20

Makrogolis 4 000

Citrinų rūgštis monohidratas

Bevandenis dinatrio fosfatas

Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas

Natrio hidroksidas (pH reguliuoti)

Injekcinis vanduo

### **Xeplion išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Xeplion yra užpildytame švirkšte esanti balta arba beveik balta pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija.

Vienoje pakuotėje yra 1 užpildytas švirkštas ir 2 adatos.

Pakuotė gydymui pradėti:

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 Xeplion 150 mg pakuotė ir 1 Xeplion 100 mg pakuotė.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

### **Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

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

### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM-mm**

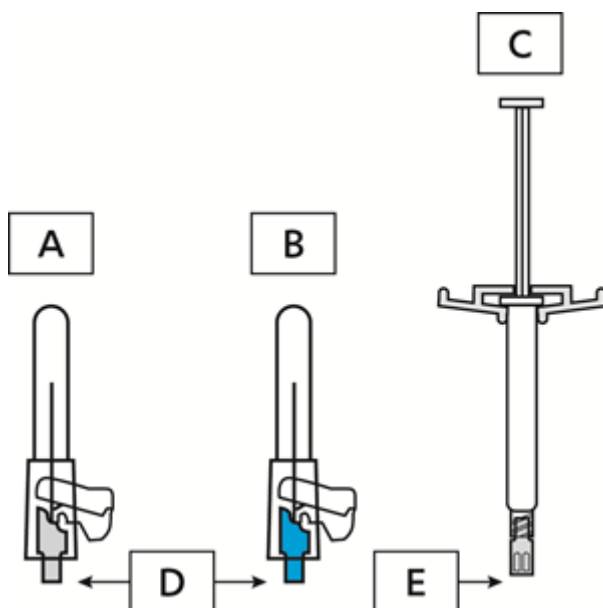
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.



**Toliau pateikta informacija skirta tik gydytojams ar sveikatos priežiūros specialistams ir ją skaityti turi tik gydytojas arba sveikatos priežiūros specialistas, kartu perskaitydamas visą skyrimo informaciją (Preparato charakteristikų santrauka).**

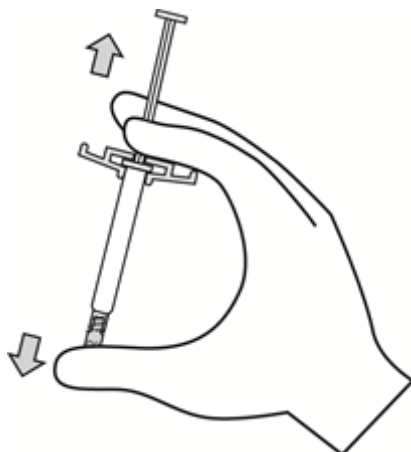
Injekcinė suspensija yra skirta tik vienkartiniam naudojimui. Prieš švirkštimą reikia apžiūrėti, ar joje nėra pašalinių dalelių. Jeigu švirkšte matomos pašalinės dalelės, jo naudoti negalima.

Pakuotėje yra užpildytas švirkštas ir 2 saugios adatos (viena 38,1 mm x 0,72 mm [1½ colio, 22 dydžio] adata ir viena 25,4 mm x 0,64 mm [1 colio, 23 dydžio] adata), skirtos injekcijoms į raumenis. Be to, yra tiekiamas Xeplion pakuotė gydymui pradėti, kurioje yra du užpildyti švirkštai (150 mg + 100 mg) ir 2 papildomos saugios adatos.



- A. 22 dyd. x 1½ col. (pilka jungtis)
- B. 23 dyd. x 1 col. (mėlyna jungtis)
- C. Užpildytas švirkštas
- D. Jungtis
- E. Viršūnės kamštelis

1. Mažiausiai 10 sekundžių energingai kratykite švirkštą, kad gautumėte homogenišką suspensiją.



2. Pasirinkite tinkamą adatą.

Pirmoji pradinio gydymo Xeplion dozė (150 mg) turi būti suleista pirmąją parą į DELTINĮ raumenį, naudojant adatą injekcijai į DELTINĮ raumenį. Antroji pradinio gydymo Xeplion dozė (100 mg) taip pat turi būti suleista į DELTINĮ raumenį po vienos savaitės (aštuntąją parą), naudojant adatą injekcijai į DELTINĮ raumenį.

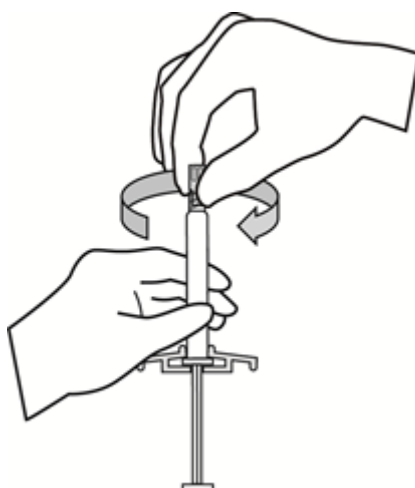
Jei pacientui gydymas ilgai veikiančio risperidono injekcijomis keičiamas į gydymą Xeplion, pirmąją Xeplion injekciją (kuri yra nuo 25 mg iki 150 mg) galima suleisti arba į DELTINĮ raumenį, arba į SĖDMENS raumenį, naudojant injekcijos vietai tinkamą adatą tuo laiku, kai turėtų būti leidžiama kita planinė injekcija.

Vėliau kas mėnesį galima suleisti palaikomąją injekciją arba į DELTINĮ raumenį, arba į SĖDMENS raumenį, naudojant injekcijos vietai tinkamą adatą.

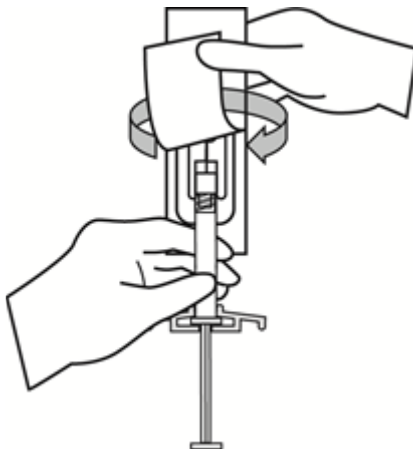
Injekcijai į DELTINĮ raumenį, jeigu pacientas sveria < 90 kg, naudokite 25,4 mm x 0,64 mm (1 colio, **23** dydžio) adatą (adatą su **mėlyna** jungtimi); jeigu pacientas sveria ≥ 90 kg, naudokite 38,1 mm x 0,72 mm (1½ colio, **22** dydžio) adatą (adatą su **pilka** jungtimi).

Injekcijai į SĖDMENS raumenį naudokite 38,1 mm x 0,72 mm (1½ colio, **22** dydžio) adatą (adatą su **pilka** jungtimi).

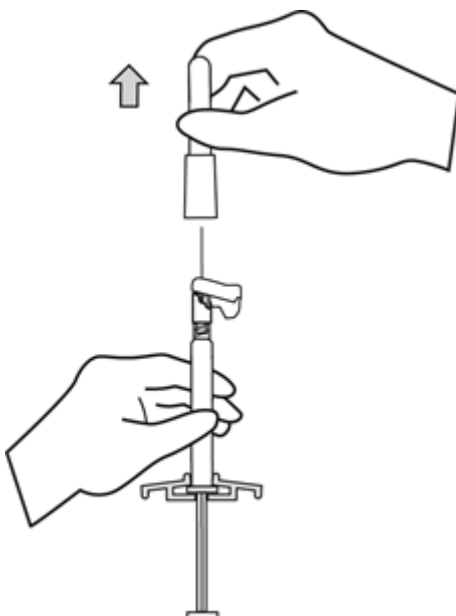
3. Laikykite švirkštą viršūnės kamšteliu nukreiptą aukštyn, švelniu sukamuoju judesiu nuimkite viršūnės guminį kamštelį.



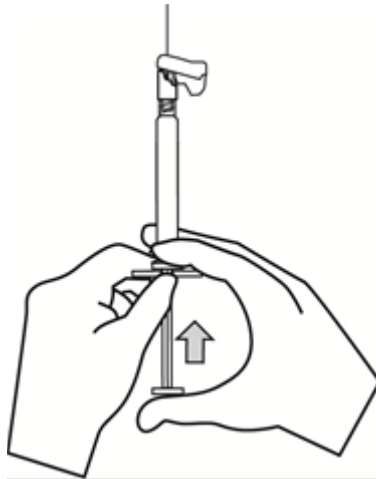
4. Iki pusės nuplėškite saugios adatos lizdinės plokštelės plėvelę. Suimkite adatos dangtelį naudodami plastikinę nuplėšiamąją plėvelę. Laikykite švirkštą nukreiptą aukštyn. Uždėkite saugią adatą ant švirkšto švelniai pasukdami, kad išvengtumėte adatos stebulės įtrūkimo ar pažeidimų. Prieš leisdami vaistą visada patikrinkite, ar nėra pažeidimų ar pratekėjimo požymių.



5. Traukdami aukštyn, nuimkite adatos dangtelį. Nesukite dangtelio, nes adata gali atsipalaiduoti nuo švirkšto.

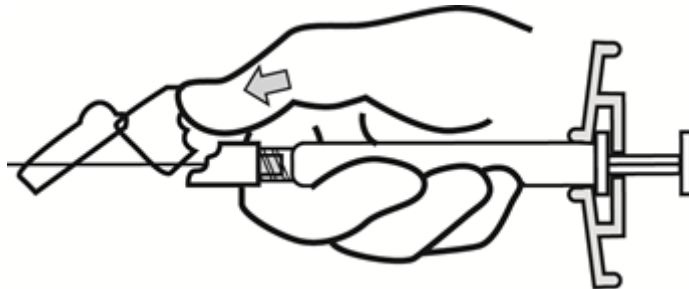


6. Pakreipkite švirkštą prijungta adata aukštyn, kad galėtumėte pašalinti orą. Atsargiai stumdami stūmoklį aukštyn, pašalinkite orą.

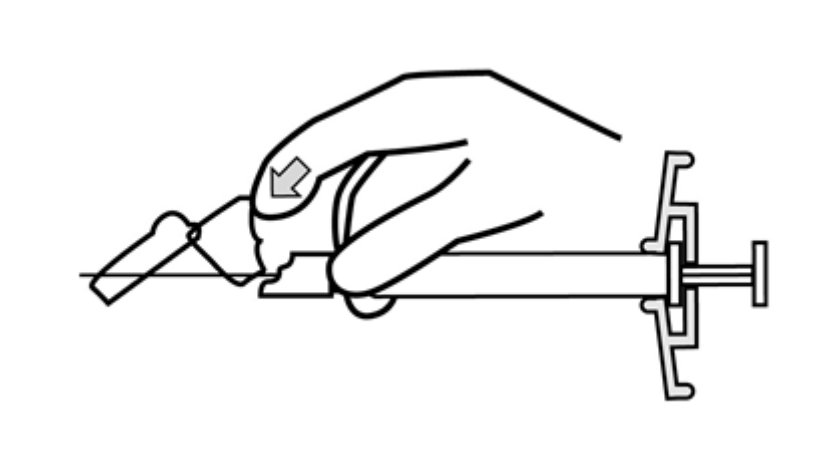


7. Lėtai sušvirkškite visą turinį giliai į raumenis pasirinktoje paciento deltinio arba sėdmens raumens vietoje. **Negalima vaisto švirkšti į kraujagyslę arba po oda.**
8. Sušvirkštę vaistą, vienos rankos nykščiu arba smiliumi (8a, 8b), arba spausdami ant lygaus paviršiaus (8c), aktyvuokite adatos apsaugos sistemą. Jeigu girdėjote spragtelėjimą, sistema yra aktyvuota. Tinkamai išmeskite švirkštą su adata.

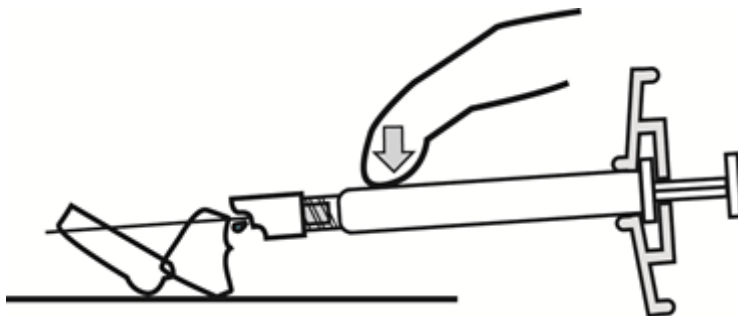
8a



8b



8c



Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.