I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xeplion 25 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām
Xeplion 50 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām
Xeplion 75 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām
Xeplion 100 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām
Xeplion 150 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

25 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām

Katra pilnšļirce ar 0,25 ml suspensijas satur 39 mg paliperidona palmitāta, kas atbilst 25 mg paliperidona (*paliperidonum*).

50 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām

Katra pilnšļirce ar 0,5 ml suspensijas satur 78 mg paliperidona palmitāta, kas atbilst 50 mg paliperidona (*paliperidonum*).

75 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām

Katra pilnšļirce ar 0,75 ml suspensijas satur 117 mg paliperidona palmitāta, kas atbilst 75 mg paliperidona (*paliperidonum*).

100 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām

Katra pilnšļirce ar 1 ml suspensijas satur 156 mg paliperidona palmitāta, kas atbilst 100 mg paliperidona (*paliperidonum*).

150 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām

Katra pilnšļirce ar 1,5 ml suspensijas satur 234 mg paliperidona palmitāta, kas atbilst 150 mg paliperidona (*paliperidonum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošas darbības suspensija injekcijām.
Suspensija ir balta vai gandrīz balta. Suspensija ir pH neitrāla (apmēram 7,0).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Xeplion ir indicēts pieaugušu šizofrēnijas pacientu, kuru stāvoklis stabilizēts ar paliperidonu vai risperidonu, uzturošajai terapijai.

Atsevišķiem pieaugušiem pacientiem ar šizofrēniju un iepriekš bijušu reakciju pret iekšķīgi lietotu paliperidonu vai risperidonu, Xeplion var lietot bez iepriekšējas stabilizēšanas ar perorālu terapiju, ja psihotiskie simptomi ir viegli līdz vidēji smagi un nepieciešama ilgstošas iedarbības injicējama terapija.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Xeplion terapiju ieteicams sākt ar 150 mg terapiju 1. dienā, kam pēc nedēļas sekotu 100 mg (8. dienā), gan vienu, gan otru devu ievadot deltveida muskulī, lai strauji sasniegtu terapeitisko koncentrāciju (skatīt 5.2. apakšpunktu). Trešā deva jālieto vienu mēnesi pēc otrās sākumdevas. Ieteicamā ikmēneša uzturošā deva ir 75 mg; dažiem pacientiem piemērotas var izrādīties mazākas vai lielākas devas ieteicamajā intervālā no 25 mg līdz 150 mg atbilstoši konkrētā pacienta zāļu panesamībai un/vai zāļu efektivitātei. Pacientiem ar lieko ķermeņa masu vai aptaukošanos, iespējams, būs nepieciešamas lielākās ieteicamās devas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pēc otrās sākumdevas ikmēneša uzturošās devas var ievadīt vai nu deltveida, vai gūžas muskulī.

Uzturošo devu var koriģēt katru mēnesi. Koriģējot devu, jāņem vērā Xeplion ilgstošā darbība (skatīt 5.2. apakšpunktu), jo uzturošo devu iedarbība pilnībā izpaudīsies, iespējams, pēc vairākiem mēnešiem.

Pāreja no perorāli lietota ilgstošas darbības paliperidona vai perorāli lietota risperidona uz Xeplion
Xeplion lietošana jāsāk saskaņā ar aprakstu 4.2. apakšpunkta sākumā. Xeplion ikmēneša uzturošās terapijas laikā pacientiem, kuru stāvoklis iepriekš stabilizēts, izmantojot dažādas paliperidona ilgstošas darbības tablešu devas, analoģisku paliperidona līdzsvara stāvokļa iedarbību var sasniegt, veicot injekcijas. Xeplion uzturošās terapijas devas, kas nepieciešamas, lai sasniegtu analoģisku līdzsvara stāvokļa iedarbību, ir norādītas šeit:

Paliperidona ilgstošas darbības tablešu un Xeplion devas, kas nepieciešamas, lai sasniegtu analoģisku paliperidona līdzsvara stāvokļa iedarbību uzturošās terapijas laikā	
Paliperidona ilgstošas darbības tablešu deva līdz šim	**Xeplion injekcija**
3 mg dienā	25-50 mg mēnesī
6 mg dienā	75 mg mēnesī
9 mg dienā	100 mg mēnesī
12 mg dienā	150 mg mēnesī

Iepriekš izmantoto perorālo paliperidona vai risperidona lietošanu Xeplion lietošanas sākumā var pārtraukt. Dažus pacientus var labvēlīgi ietekmēt pakāpeniska lietošanas pārtraukšana. Dažiem pacientiem, kuri pāriet no lielākām paliperidona perorālām devām (piemēram, 9-12 mg dienā) uz Xeplion gluteālām injekcijām, pirmajos 6 mēnešos pēc pārejas var būt zemāka koncentrācija plazmā, tādēļ kā alternatīvu iespēju var apsvērt injekciju ievadīšanu deltveida muskulī pirmos 6 mēnešus.

Pāreja no ilgstošas darbības risperidona injekcijām uz Xeplion
Lai no iepriekš lietotām ilgstošas darbības risperidona injekcijām pārietu uz Xeplion, terapija jāsāk, kārtējās injekcijas vietā ievadot Xeplion. Pēc tam Xeplion jāievada reizi mēnesī. Vienu nedēļu ilgais terapijas sākšanas režīms ar intramuskulārām injekcijām (attiecīgi 1. un 8. dienā), kas aprakstīts 4.2. apakšpunkta sākumā, nav nepieciešams. Pacientiem, kas jau ir stabilizēti, izmantojot dažādas risperidona ilgstošas darbības injekciju devas, analoģisku paliperidona līdzsvara stāvokļa iedarbību Xeplion uzturošās terapijas laikā var sasniegt, rīkojoties atbilstoši šīm norādēm:

Risperidona ilgstošas darbības injekciju un Xeplion devas, kas nepieciešamas, lai sasniegtu analoģisku paliperidona līdzsvara stāvokļa iedarbību	
Risperidona ilgstošas darbības injekcijas deva līdz šim	**Xeplion injekcija**
25 mg reizi 2 nedēļās	50 mg mēnesī
37,5 mg reizi 2 nedēļās	75 mg mēnesī
50 mg reizi 2 nedēļās	100 mg mēnesī

Antipsihotisko zāļu lietošanas pārtraukšana jāveic saskaņā ar atbilstošo parakstīšanas informāciju. Ja Xeplion lietošana tiek pārtraukta, ir jāņem vērā tā ilgstošā darbība. Periodiski jāizvērtē ekstrapiramidālus simptomus (EPS) izraisījušo zāļu lietošanas nepieciešamība.

Izlaistas devas

Kā novērst devu izlaišanu
Xeplion terapijas sākšanas otro devu ieteicams ievadīt vienu nedēļu pēc pirmās devas. Lai neizlaistu devu, pacientiem otro devu drīkst ievadīt 4 dienas pirms vai pēc vienas nedēļas termiņa (8. dienā). Līdzīgi arī trešo devu un nākamās devas pēc terapijas sākšanas režīma ir ieteicams ievadīt reizi mēnesī. Lai neizlaistu ikmēneša devu, pacientiem zāles drīkst injicēt 7 dienas pirms vai pēc viena mēneša termiņa.

Ja Xeplion otrajai injekcijai paredzētais datums (8. diena ± 4 dienas) ir nokavēts, terapija no jauna jāatsāk atbilstoši tam, cik laika ir pagājis kopš pirmās injekcijas pacientam.

Izlaista terapijas sākšanas otrā deva (< 4 nedēļas pēc pirmās injekcijas)
Ja kopš pirmās injekcijas pagājušas mazāk nekā 4 nedēļas, pacientam iespējami drīz deltveida muskulī jāievada otrā 100 mg injekcija. Trešā Xeplion injekcija (75 mg) deltveida vai gūžas muskulī jāievada 5 nedēļas pēc pirmās injekcijas (neatkarīgi no otrās injekcijas ievadīšanas laika). Pēc tam jāīsteno parastā ikmēneša injekciju shēma, deltveida vai gūžas muskulī ievadot 25–150 mg zāļu atbilstoši konkrētā pacienta zāļu panesamībai un/vai zāļu efektivitātei.

Izlaista terapijas sākšanas otrā deva (4-7 nedēļas pēc pirmās injekcijas)
Ja kopš Xeplion pirmās injekcijas pagājušas 4-7 nedēļas, devu ievadīšana jāatsāk, ievadot divas 100 mg devas saskaņā ar šeit norādīto shēmu.
1. Viena injekcija deltveida muskulī iespējami drīz.
2. Vēl viena injekcija deltveida muskulī pēc vienas nedēļas.
3. Pēc tam var atsākt parasto ikmēneša injekciju shēmu, deltveida vai gūžas muskulī ievadot 25–150 mg zāļu atbilstoši konkrētā pacienta zāļu panesamībai un/vai zāļu efektivitātei.

Izlaista terapijas sākšanas otrā deva (> 7 nedēļas pēc pirmās injekcijas)
Ja kopš Xeplion pirmās injekcijas pagājušas vairāk nekā 7 nedēļas, sāciet devu ievadīšanu, kā aprakstīts norādījumos par Xeplion terapijas sākšanu iepriekš tekstā.

Izlaista ikmēneša uzturošā deva (no 1 mēneša līdz 6 nedēļām)
Pēc terapijas sākšanas Xeplion ieteicams injicēt reizi mēnesī. Ja kopš pēdējās injekcijas pagājušas mazāk nekā 6 nedēļas, iespējami drīz jāievada iepriekšējā stabilizētā stāvokļa deva, zāles pēc tam ievadot reizi mēnesī.

Izlaista ikmēneša uzturošā deva (no > 6 nedēļām līdz 6 mēnešiem)
Ja kopš pēdējās Xeplion injekcijas pagājušas vairāk nekā 6 nedēļas, ieteicams rīkoties atbilstoši šīm norādēm:

Pacientiem, kuru stāvoklis stabilizēts ar devu no 25 līdz 100 mg
1. Viena injekcija deltveida muskulī iespējami drīz, ievadot devu, ar kuru pacienta stāvoklis tika stabilizēts iepriekš.
2. Vēl viena injekcija deltveida muskulī (tāda pati deva) pēc nedēļas (8. dienā).
3. Pēc tam var atsākt parasto ikmēneša injekciju shēmu, deltveida vai gūžas muskulī ievadot 25–150 mg zāļu atbilstoši konkrētā pacienta zāļu panesamībai un/vai zāļu efektivitātei.

Pacientiem, kuru stāvoklis stabilizēts ar 150 mg
1. Viena injekcija deltveida muskulī iespējami drīz, ievadot 100 mg.
2. Vēl viena injekcija deltveida muskulī (8. dienā), ievadot 100 mg.
3. Pēc tam var atsākt parasto ikmēneša injekciju shēmu, deltveida vai gūžas muskulī ievadot 25–150 mg zāļu atbilstoši konkrētā pacienta zāļu panesamībai un/vai zāļu efektivitātei.

Izlaista ikmēneša uzturošā deva (> 6 mēnešiem)
Ja kopš Xeplion pēdējās injekcijas pagājuši vairāk nekā 6 mēneši, sāciet devu ievadīšanu, kā tas aprakstīts norādījumos par Xeplion terapijas sākšanu iepriekš tekstā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti
Zāļu drošums un efektivitāte cilvēkiem, kas vecāki par 65 gadiem, nav noteikta.

Kopumā Xeplion ieteicamā deva gados vecākiem pacientiem ar normālu nieru funkciju ir tāda pati kā gados jaunākiem pieaugušiem pacientiem ar normālu nieru funkciju. Tomēr, tā kā gados vecākiem pacientiem nieru funkcija, iespējams, ir pavājināta, devas varbūt būs jāpielāgo (skatīt *Nieru darbības traucējumi* tālāk tekstā, kur ir ieteikumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem).

Nieru darbības traucējumi
Xeplion iedarbība pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav sistemātiski pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss no ≥ 50 līdz < 80 ml/min.) ieteicamā Xeplion terapijas sākšanas deva ir 100 mg terapijas 1. dienā un 75 mg pēc nedēļas, abas devas ievadot deltveida muskulī. Ieteicamā ikmēneša uzturošā deva ir 50 mg, bet ieteicamais devu intervāls ir 25–100 mg atbilstoši konkrētā pacienta zāļu panesamībai un/vai zāļu efektivitātei.

Xeplion nav ieteicams pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min.) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Ņemot vērā pieredzi paliperidona perorālās formas lietošanā, pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devu pielāgot nav nepieciešams. Tā kā paliperidona iedarbība pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta, tad, ārstējot šādus pacientus, jārīkojas piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Xeplion drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Xeplion ir paredzēts tikai ievadīšanai intramuskulāri. To nedrīkst ievadīt citos veidos. Tas lēni jāievada dziļi deltveida vai gluteālajā muskulī. Katra injekcija ir jāievada veselības aprūpes speciālistam. Zāļu deva ir jāievada ar vienu injekciju. Devu nedrīkst ievadīt ar vairākām injekcijām.

1. un 8. dienā injicējamās terapijas sākšanas devas jāievada deltveida muskulī, lai strauji sasniegtu terapeitisko koncentrāciju (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pēc otrās sākumdevas ikmēneša uzturošās devas var ievadīt vai nu deltveida, vai gūžas muskulī. Par pāreju no gūžas muskuļa uz deltveida muskuli (un pretēji) ir jālemj, ja pacients nepanes sāpes vai injekcijas vietā ir nepatīkamas sajūtas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpat ieteicams kārtējo injekciju periodiski ievadīt ķermeņa otrā pusē (skatīt tālāk tekstā).

Norādes par to, kā lietot Xeplion un rīkoties ar to, izklāstītas lietošanas instrukcijā (informācija medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem).

Ievadīšana deltveida muskulī
Xeplion terapijas sākšanas un uzturošo devu ievadīšanai deltveida muskulī ieteicamais adatas izmērs ir jānosaka atbilstoši pacienta ķermeņa masai. Ja pacienta ķermeņa masa ir ≥ 90 kg, ieteicams izmantot 1½ collas, 22. kalibra adatu (38,1 mm x 0,72 mm). Ja pacienta ķermeņa masa ir < 90 kg, ieteicams izmantot 1 collas, 23. kalibra adatu (25,4 mm x 0,64 mm). Katra nākamā injekcija deltveida muskulī jāievada pretējās puses deltveida muskulī.

Ievadīšana gūžas muskulī
Xeplion uzturošo devu ievadīšanai gūžas muskulī ieteicamais adatas izmērs ir 1½ collas, 22. kalibra (38,1 mm x 0,72 mm). Zāles jāievada gūžas muskuļa augšējā ārējā kvadrantā. Katra nākamā injekcija gūžas muskulī jāievada pretējās puses gūžas muskulī.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, risperidonu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lietošana, ārstējot pacientus, kas ir akūtā uzbudinājuma vai smagā psihotiskā stāvoklī

Xeplion nedrīkst izmantot, lai kontrolētu akūtu uzbudinājuma vai smagu psihotisku stāvokli, ja simptomu kontrole ir jānodrošina nekavējoties.

QT intervāls

Piesardzība ir nepieciešama, ja paliperidons tiek parakstīts pacientam ar diagnosticētu sirds un asinsvadu sistēmas slimību vai ja pacienta ģimenes locekļiem ir konstatēta QT intervāla pagarināšanās, kā arī gadījumos, kad vienlaicīgi tiek lietotas citas zāles, kas var pagarināt QT intervālu.

Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms

Ziņojumos par paliperidonu ir minēts ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms, ko raksturo hipertermija, muskuļu rigiditāte, autonomās nervu sistēmas nestabilitāte, mainīta apziņa un paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis serumā. Šā sindroma gadījumā iespējama arī mioglobinūrija (rabdomiolīze) un akūta nieru mazspēja. Ja pacientam attīstās ļaundabīgā neiroleptiskā sindroma pazīmes vai simptomi, ir jāpārtrauc paliperidona lietošana.

Tardīvā diskinēzija/ekstrapiramidāli simptomi

Uzskata, ka zāles ar dopamīna receptoru antagonistu īpašībām spēj ierosināt tardīvo diskinēziju, ko raksturo ritmiskas, gribai nepakļautas kustības, īpaši mēles un/vai sejas kustības. Parādoties tardīvās diskinēzijas pazīmēm un simptomiem, ir jālemj par visu antipsihotisko līdzekļu, ieskaitot paliperidonu, lietošanas pārtraukšanu.

Piesardzība nepieciešama, ja pacienti vienlaicīgi saņem gan psihostimulatorus (piemēram, metilfenidātu), gan paliperidonu, jo, pielāgojot vienu vai abu zāļu devu, var attīstīties ekstrapiramidāli simptomi. Ieteicams pakāpeniski atcelt terapiju ar stimulatoru (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Leikopēnija, neitropēnija un agranulocitoze

Xeplion lietošanas laikā ziņots par leikopēnijas, neitropēnijas un agranulocitozes rašanos. Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ļoti reti (< 1/10 000 pacientiem) ziņots par agranulocitozi. Pacienti, kuriem anamnēzē ir klīniski nozīmīgi samazināts leikocītu skaits vai zāļu ierosināta leikopēnija/neitropēnija, terapijas pirmajos mēnešos jānovēro, un tad, ja rodas pirmās klīniski nozīmīgas leikocītu skaita samazināšanās pazīmes un nav citu iespējamu tās cēloņu, Xeplion lietošana jāpārtrauc. Rūpīgi jākontrolē, vai pacientiem ar klīniski nozīmīgu neitropēniju nerodas drudzis un citi infekcijas simptomi vai pazīmes, un tad, ja šādi simptomi vai pazīmes rodas, strauji jāsāk atbilstoša terapija. Pacientiem ar smagu neitropēniju (absolūtais neitrofilu skaits < 1 x 10^9/l) Xeplion lietošana jāpārtrauc un līdz leikocītu skaita normalizācijai to skaits jākontrolē.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pēcreģistrācijas uzraudzības periodā pacientiem, kuriem iepriekš bijusi perorāla risperidona vai perorāla paliperidona panesamība, retos gadījumos radušās anafilaktiskas reakcijas (skatīt 4.1. un 4.8. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakciju rašanās gadījumā jāpārtrauc Xeplion lietošana, pēc klīniskās vajadzības jāsāk vispārēji balstterapijas pasākumi un pacients jānovēro, līdz pazīmes un simptomi ir izzuduši (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

Hiperglikēmija un cukura diabēts

Paliperidona lietošanas laikā ir ziņots par hiperglikēmijas un cukura diabēta rašanos, pirms terapijas esoša cukura diabēta paasinājumu, ieskaitot diabētisku komu un ketoacidozi. Ieteicama piemērota klīniska uzraudzība atbilstoši izmantotajām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām. Jānovēro, vai pacientiem, kas lieto Xeplion, nerodas hiperglikēmijas simptomi (piemēram, polidipsija, poliūrija, polifāgija un vājums), bet pacientiem ar cukura diabētu regulāri jākontrolē iespējama glikozes līmeņa kontroles pasliktināšanās.

Ķermeņa masas palielināšanās

Xeplion lietošanas laikā ziņots par nozīmīgu ķermeņa masas palielināšanos. Regulāri jākontrolē ķermeņa masa.

Lietošana pacientiem, kuriem ir prolaktīnatkarīgi audzēji

Audu kultūru pētījumi ļauj secināt, ka prolaktīns var stimulēt cilvēka krūts audzēju šūnu augšanu. Lai gan klīniskajos un epidemioloģiskajos pētījumos pārliecinoša saistība ar antipsihotisko līdzekļu lietošanu nav uzrādīta, tomēr, ārstējot pacientus ar attiecīgu slimības vēsturi, ieteicams rīkoties piesardzīgi. Paliperidons piesardzīgi jālieto pacientiem ar audzēju, kas varētu būt prolaktīnatkarīgs.

Ortostatiska hipotensija

Paliperidons daļai pacientu var ierosināt ortostatisko hipotensiju, jo šīm zālēm piemīt spēja bloķēt alfa receptorus.
Ņemot vērā trīs placebo kontrolētu, 6 nedēļas ilgu paliperidona ilgstošas darbības tablešu fiksētu devu (3, 6, 9 un 12 mg) pētījumu apkopotos rezultātus, ortostatiskā hipotensija konstatēta 2,5% indivīdu, kas tika ārstēti ar paliperidona perorālo formu, salīdzinot ar 0,8% indivīdu, kas bija saņēmuši placebo. Xeplion jālieto piesardzīgi, ārstējot pacientus ar diagnosticētu kardiovaskulāru slimību (piemēram, sirds mazspēju, miokarda infarktu, išēmiju vai pārvades traucējumiem), cerebrovaskulāru slimību, kā arī stāvokļiem, kas veicina hipotensijas attīstību (piemēram, atūdeņošanos un/vai hipovolēmiju).

Krampju lēkmes

Xeplion jālieto piesardzīgi, ārstējot pacientus, kas iepriekš pārcietuši krampju lēkmes, kā arī pacientus ar stāvokļiem, kas var pazeminināt krampju lēkmju slieksni.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem paliperidona koncentrācija plazmā ir palielināta, tāpēc pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem devu ieteicams koriģēt. Xeplion nav ieteicams pacientiem ar mēreni smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* C klase) nav pieejami. Jārīkojas piesardzīgi, ja paliperidonu lieto šādu pacientu ārstēšanai.

Gados vecāki demences pacienti

Xeplion iedarbība uz gados vecākiem demences pacientiem nav pētīta. Xeplion jālieto piesardzīgi gados vecākiem pacientiem ar demenci un insulta riska faktoriem.

Iepriekš minētā pieredze, kas iegūta, lietojot risperidonu, ir attiecināma arī uz paliperidonu.

Vispārējā mirstība
Pārlūkojot 17 kontrolētu klīnisko pētījumu metaanalīzi, redzams, ka gados vecākiem demences pacientiem, kas tiek ārstēti ar citiem atipiskiem antipsihotiskajiem līdzekļiem, to skaitā risperidonu, aripiprazolu, olanzapīnu un kvetiapīnu, ir paaugstināts mirstības risks, salīdzinot ar placebo lietotājiem. Ar risperidonu ārstēto pacientu grupā mirstība bija 4%, salīdzinot ar 3,1% placebo grupā.

Nevēlamas cerebrovaskulāras blakusparādības
Nejaušinātos, placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos demences pacientu grupā, kuri lietoja kādu no atipiskajiem antipsihotiskajiem līdzekļiem, ieskaitot risperidonu, aripiprazolu un olanzapīnu, tika konstatēts trīskāršs nevēlamu cerebrovaskulāru blakusparādību riska pieaugums. Šā paaugstinātā riska mehānisms nav zināms.

Parkinsona slimība un demence ar Levi ķermenīšiem

Ordinējot Xeplion pacientiem ar Parkinsona slimību vai demenci ar Levi ķermenīšiem, ārstiem jāizvērtē riska un ieguvuma attiecība, jo abu grupu pacientiem, iespējams, ir paaugstināts ļaundabīgā neiroleptiskā sindroma risks, kā arī palielināta jutība pret antipsihotiskajiem līdzekļiem. Šāda paaugstināta jutība līdz ar ekstrapiramidāliem simptomiem var izpausties kā apjukums, garīga notrulināšanās un posturāla nestabilitāte ar biežiem kritieniem.

Priapisms

Ziņojumi rāda, ka antipsihotiskas zāles (ieskaitot risperidonu) ar alfa adrenerģiskos receptorus bloķējošām īpašībām var ierosināt priapismu. Tāpat tika saņemti ziņojumi, ka pēcreģistrācijas apsekošanas laikā priapisms konstatēts pacientiem, kuri lietoja paliperidona (kas ir risperidona aktīvais metabolīts) perorālo formu. Pacienti jāinformē par nepieciešamību nekavējoties vērsties pēc veselības aprūpes speciālista palīdzības, ja priapisms nav pārgājis 4 stundu laikā.

Ķermeņa temperatūras regulēšana

Antipsihotiskām zālēm tikusi piedēvēta tieksme traucēt organisma spēju pazemināt ķermeņa iekšējo temperatūru. Parakstot Xeplion pacientiem, kas varētu nonākt situācijās, kad ķermeņa iekšējā temperatūra var paaugstināties, piemēram, intensīva fiziskā slodze, pārlieka karstuma iedarbība, vienlaicīgi lietotas zāles ar antiholīnerģisku iedarbību vai arī atūdeņošanās, ir ieteicama atbilstoša aprūpe.

Venozā trombembolija

Ziņojumos par antipsihotiskajām zālēm minēti venozās trombembolijas (VTE) gadījumi. Tā kā pacientiem, kas tiek ārstēti ar antipsihotiskajiem līdzekļiem, bieži ir iegūti VTE riska faktori, visi iespējamie VTE riska faktori jānosaka pirms terapijas un Xeplion terapijas laikā, kā arī jāveic profilaktiski pasākumi.

Antiemētiska iedarbība

Paliperidona pirmsklīniskajos pētījumos tika novērota zāļu antiemētiska iedarbība. Šāda iedarbība, ja tā izpaužas cilvēkiem, var maskēt dažu zāļu pārdozēšanas, kā arī tādu stāvokļu kā zarnu nosprostojums, Reja sindroms vai smadzeņu audzējs, pazīmes un simptomus.

Lietošana

Ir jārīkojas piesardzīgi, lai nepieļautu Xeplion nejaušu injicēšanu asinsvadā.

Intraoperatīvs kustīgas varavīksnenes sindroms

Pacientiem, kas ārstēti ar zālēm, piemēram, Xeplion, kurām raksturīga antagonizējoša iedarbība uz alfa-1a adrenerģiskajiem receptoriem, ir novērots intraoperatīvs kustīgas varavīksnenes sindroms (*intraoperative floppy iris syndrome*; *IFIS*) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Operācijas laikā un pēc tās *IFIS* var palielināt ar acīm saistītu komplikāciju risku. Acu ķirurgam pirms operācijas jāsaņem informācija par visām pašlaik lietojamajām vai iepriekš lietotajām zālēm ar antagonizējošu iedarbību uz alfa-1a adrenerģiskajiem receptoriem. Tā kā nav noteikts iespējamais ieguvums, ko dod alfa-1 blokatoru lietošanas pārtraukšana pirms kataraktas operācijas, tas jāsalīdzina ar antipsihotiskā līdzekļa lietošanas pārtraukšanas radīto risku.

Palīgvielas

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Jāievēro piesardzība, ordinējot Xeplion kopā ar zālēm, kas var pagarināt QT intervālu, piemēram, IA klases antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, hinidīnu, dizopiramīdu) un III klases antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, amiodaronu, sotalolu), atsevišķiem antihistamīna līdzekļiem, dažiem citiem antipsihotiskiem līdzekļiem un atsevišķiem pretmalārijas līdzekļiem (piemēram, meflohīnu). Šis saraksts ir orientējošs un nav pilnīgs.

Xeplion potenciālā ietekme uz citām zālēm

Paliperidonam nevajadzētu izraisīt klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību ar zālēm, ko metabolizē citohroma P-450 izozīmi.

Ņemot vērā paliperidona primāro iedarbību uz centrālo nervu sistēmu (CNS) (skatīt 4.8. apakšpunktu), Xeplion piesardzīgi jālieto kopā ar citām centrālās iedarbības zālēm, piemēram, ar anksiolītiskajiem līdzekļiem, lielāko daļu antipsihotisko līdzekļu, miega zālēm, opiātiem utt., kā arī ar alkoholu.

Paliperidons var iedarboties pretēji levodopas un citu dopamīna agonistu iedarbībai. Ja šī kombinācija ir nepieciešama, īpaši Parkinsona slimības pēdējā stadijā, pacientam jāparaksta katru zāļu mazākā efektīvā deva.

Tā kā šīs zāles var izraisīt ortostatisko hipotensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu), Xeplion iedarbība var summēties ar citu ārstniecības līdzekļu iedarbību, kam arī ir šāds potenciāls, piemēram, ar citu antipsihotisko līdzekļu vai triciklisko antidepresantu iedarbību.

Piesardzība ir ieteicama, ja paliperidons tiek kombinēts ar citām zālēm, kas pazemina krampju lēkmju slieksni (piemēram, fenotiazīniem vai butirofenoniem, tricikliskajiem antidepresantiem vai serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem, tramadolu, meflohīnu utt.).

Paliperidona ilgstošas darbības tablešu iekšķīga lietošana koncentrācijas līdzsvara stāvoklī (12 mg reizi dienā) vienlaicīgi ar nātrija divalproāta ilgstošas darbības tabletēm (no 500 mg līdz 2000 mg reizi dienā) valproāta līdzsvara stāvokļa farmakokinētiku neietekmēja.

Pētījumi par Xeplion un litija mijiedarbību nav veikti, tomēr farmakokinētiskā mijiedarbība ir maz ticama.

Citu zāļu potenciālā ietekme uz Xeplion

In vitro pētījumi ļauj secināt, ka paliperidona metabolismā nedaudz iesaistīti CYP2D6 un CYP3A4, taču nav *in vitro* vai *in vivo* indikāciju, ka šiem izozīmiem būtu nozīmīga loma paliperidona metabolismā. Paliperidona perorālo formu lietojot reizē ar paroksetīnu, spēcīgu CYP2D6 inhibitoru, klīniski nozīmīga iedarbība uz paliperidona farmakokinētiku netika konstatēta.

Ilgstošas darbības perorāla paliperidona lietošana reizi dienā vienlaicīgi ar 200 mg karbamazepīna divas reizes dienā par apmēram 37% samazināja paliperidona vidējo līdzsvara stāvokļa C_{max} un AUC. Šo samazinājumu lielā mērā izraisa paliperidona nieru klīrensa palielināšanās par 35%, ko, visticamāk, nosaka karbamazepīna inducētais nieru P-gp. Nedaudz samazināts ar urīnu izdalītās neizmainītas aktīvās vielas daudzums ļauj secināt, ka paliperidona lietošana vienlaicīgi ar karbamazepīnu paliperidona CYP metabolismu un biopieejamību ietekmē maz. Lielākas karbamazepīna devas var samazināt paliperidona koncentrāciju plazmā. Ordinējot karbamazepīnu, Xeplion deva jāpārvērtē un, ja nepieciešams, jāpalielina. Tāpat, ja pārtrauc karbamazepīna lietošanu, Xeplion deva ir jāpārvērtē un, ja nepieciešams, jāsamazina.

Vienas perorālas ilgstošas darbības paliperidona 12 mg tabletes lietošana vienlaicīgi ar nātrija divalproāta ilgstošas darbības tabletēm (divas 500 mg tabletes reizi dienā) paliperidona C_{max} un AUC palielināja par apmēram 50%, kas, visticamāk, izskaidrojams ar palielinātu perorālās formas absorbciju. Tā kā ietekme uz sistēmisko klīrensu netika konstatēta, klīniski nozīmīga mijiedarbība starp nātrija divalproāta ilgstošas darbības tabletēm un Xeplion intramuskulāru injekciju nav sagaidāma. Šāda mijiedarbība ar Xeplion nav pētīta.

Xeplion lietošana vienlaicīgi ar risperidonu vai paliperidonu perorāli

Tā kā paliperidons ir galvenais risperidona aktīvais metabolīts, Xeplion ilgstoši lietojot vienlaikus ar risperidonu vai perorālu paliperidonu, jāievēro piesardzība. Drošuma dati par Xeplion lietošanu vienlaikus ar citiem antipsihotiskiem līdzekļiem ir ierobežoti.

Xeplion lietošana vienlaicīgi ar psihostimulatoriem

Psihostimulatoru (piemēram, metilfenidāta) lietošana kombinācijā ar paliperidonu var izraisīt ekstrapiramidālus simptomus, ja maina vienu vai abas terapijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Adekvātu datu par paliperidona lietošanu grūtniecības laikā nav. Intramuskulāri injicēts paliperidona palmitāts un perorāli ievadīts paliperidons pētījumos ar dzīvniekiem nebija teratogēns, taču tika konstatēti citi reproduktīvās toksicitātes veidi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Jaundzimušajiem, kuri tikuši pakļauti paliperidona iedarbībai trešā grūtniecības trimestra laikā, ir tādu blakusparādību risks kā ekstrapiramidālie un/vai abstinences simptomi, kas var atšķirties pēc izpausmes ilguma un smaguma pakāpes pēcdzemdību periodā. Ziņots par uzbudinājumu, hipertoniju, hipotoniju, trīci, miegainību, respiratorajiem traucējumiem un barošanās traucējumiem. Tādēļ jaundzimušie ir rūpīgi jānovēro. Xeplion grūtniecības laikā drīkst lietot vien tad, ja tas ir absolūti nepieciešams.

Barošana ar krūti

Paliperidons cilvēka pienā izdalās tādā daudzumā, ka var ietekmēt ar krūti barotu bērnu, ja sieviete, kas baro bērnu ar krūti, saņem paliperidona terapeitiskas devas. Xeplion nedrīkst lietot, barojot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Neklīniskajos pētījumos būtiska ietekme netika konstatēta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Paliperidons var nedaudz vai mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo tas var ietekmēt nervu sistēmu un redzi, izraisot nomierinošu efektu, miegainību, sinkopi un neskaidru redzi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpēc pacientiem ir jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, līdz būs zināma katra pacienta individuālā jutība pret Xeplion.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ziņojumos no klīniskajiem pētījumiem visbiežāk minētās nevēlamās blakusparādības bija bezmiegs, galvassāpes, trauksme, augšējo elpceļu infekcija, reakcija injekcijas vietā, parkinsonisms, ķermeņa masas palielināšanās, akatīzija, uzbudinājums, sedācija/miegainība, slikta dūša, aizcietējums, reibonis, muskuļu un kaulu sāpes, tahikardija, trīce, vēdersāpes, vemšana, caureja, nespēks un distonija. No šīm blakusparādībām akatīzija un sedācija/miegainība acīmredzot ir atkarīgas no devas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk tekstā uzskaitītas visas paliperidona lietošanas laikā ziņotās nevēlamās blakusparādības, iedalot tās biežuma grupās atbilstoši paliperidona palmitāta klīnisko pētījumu rezultātiem. Klasifikācijā izmantoti šādi termini un sastopamības grupas: *ļoti bieži* (≥ 1/10), *bieži* (≥ 1/100 līdz < 1/10), *retāk* (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), *reti* (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), *ļoti reti* (< 1/10 000) un *nav zināmi* (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēma	**Nevēlamas blakusparādības**				
	Sastopamība				
	Ļoti bieži	**Bieži**	**Retāk**	**Reti**	**Nav zināmi**[a]
Infekcijas un infestācijas		augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija, gripa	pneimonija, bronhīts, elpceļu infekcija, sinusīts, cistīts, auss infekcija, tonsilīts, onihomikoze, celulīts, zemādas abscess	acs infekcija, akarodermatīts	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			samazināts leikocītu skaits, anēmija	neitropēnija, trombocitopēnija, palielināts eozinofilo leikocītu skaits	agranulocitoze
Imūnās sistēmas traucējumi			paaugstināta jutība		anafilaktiskā reakcija
Endokrīnās sistēmas traucējumi		hiperprolaktinē-mija[b]		neatbilstoša antidurētiskā hormona sekrēcija, glikoze urīnā	

Vielmaiņas un uztures traucējumi		hiperglikēmija, ķermeņa masas pieaugums, ķermeņa masas samazināšanās, samazināta ēstgriba	cukura diabēts[d], hiperinsulinēmija, pastiprināta ēstgriba, anoreksija, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs	diabētiskā ketoacidoze, hipoglikēmija, polidipsija	ūdens intoksikācija
Psihiskie traucējumi	bezmiegs[e]	uzbudinājums, depresija, trauksme	miega traucējumi, mānija, samazināta dzimumtieksme, nervozitāte, nakts murgi	katatonija, apjukuma stāvoklis, somnambulisms, notrulināts afekts, anorgasmija	ar miegu saistīts ēšanas traucējums
Nervu sistēmas traucējumi		parkinsonisms[c], akatīzija[c], sedācija/ miegainība, distonija[c], reibonis, diskinēzija[c], trīce, galvassāpes	tardīvā diskinēzija, sinkope, psihomotorā hiperaktivitāte, posturāls reibonis, uzmanības traucējumi, dizartrija, disgeizija, hipoestēzija, parestēzija	ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms, cerebrāla išēmija, nereaģēšana pret kairinātājiem, samaņas zudums, pazeminināts apziņas līmenis, krampji[e], līdzsvara traucējumi, patoloģiska koordinācija, smadzenīšu bojājumu izraisīta galvas trīce	diabētiska koma
Acu bojājumi			neskaidra redze, konjunktivīts, sausā acs	glaukoma, acu kustību traucējumi, acu grozīšanās, fotofobija, pastiprināta asarošana, acu hiperēmija	intraoperatīvais kustīgas varavīksnenes sindroms
Ausu un labirinta bojājumi			vertigo, džinkstēšana ausīs, ausu sāpes		

Sirds funkcijas traucējumi		tahikardija	atrioventrikulārā blokāde, impulsu pārvades traucējumi, pagarināts QT intervāls elektrokardio-grammā, posturālas ortostatiskas tahikardijas sindroms, bradikardija, patoloģiskas izmaiņas elektrokardio-grammā, sirdsklauves	priekškambaru mirgošana, sinusa aritmija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		hipertensija	hipotensija, ortostatiska hipotensija	plaušu embolija, vēnu tromboze, pietvīkums	išēmija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		klepus, aizlikts deguns	aizdusa, faringolaringeālas sāpes, deguna asiņošana	miega apnojas sindroms, sastrēgums plaušās, sastrēgums elpceļos, trokšņi plaušās, sēkšana	hiperventilācija, aspirācijas pneimonija, disfonija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		sāpes vēderā, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, caureja, dispepsija, zobu sāpes	diskomforta sajūta vēderā, gastroenterīts, disfāgija, sausa mute, meteorisms	pankreatīts, zarnu nosprostojums, pietūkusi mēle, fēču nesaturēšana, fekaloma, heilīts	ileuss
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		paaugstināts transamināžu līmenis	paaugstināts gamma-glutamiltransfe-rāzes līmenis, paaugstināts aknu enzīmu līmenis		dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi			nātrene, nieze, izsitumi, alopēcija, ekzēma, sausa āda, eritēma, pinnes	zāļu izraisīti izsitumi, hiperkeratoze, seborejisks dermatīts, blaugznas	Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze, angioedēma, ādas krāsas maiņa
Skeleta-muskuļu sistēmas, saistaudu un kaulu bojājumi		muskuļu un kaulu sāpes, sāpes mugurā, artraļģija	paaugstināts kreatīnfosfo-kināzes līmenis asinīs, muskuļu spazmas, locītavu stīvums, muskuļu vājums	rabdomiolīze, locītavu pietūkums	patoloģiska poza
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			urīna nesaturēšana, polakiūrija, dizūrija	urīna aizture	

Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā					jaundzimušā zāļu abstinences sindroms (skatīt 4.6. apakš-punktu)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		amenoreja	erektilā disfunkcija, ejakulācijas traucējumi, menstruāciju traucējumi[e], ginekomastija, galaktoreja, dzimumdis-funkcija, sāpes krūšu dziedzeros	priapisms, diskomforts krūšu dziedzeros, krūšu dziedzeru uzbriešana, krūšu dziedzeru palielināšanās, izdalījumi no maksts	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		drudzis, astēnija, nespēks, reakcija injekcijas vietā	sejas tūska, tūska[e], paaugstināta ķermeņa temperatūra, patoloģiska gaita, sāpes krūškurvī, diskomforts krūškurvī, savārgums, sacietējums	hipotermija, drebuļi, slāpes, zāļu abstinences sindroms, abscess injekcijas vietā, celulīts injekcijas vietā, cista injekcijas vietā, hematoma injekcijas vietā	pazemināta ķermeņa temperatūra, nekroze injekcijas vietā, čūla injekcijas vietā
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			krišana		

[a] Nevēlamo blakusparādību biežums ir definēts kā "nav zināmi", jo tās nav novērotas paliperidona palmitāta klīniskajos pētījumos. Informācija par tām ir iegūta vai nu no pēcreģistrācijas periodā saņemtajiem spontānajiem ziņojumiem, un to biežums nav nosakāms, vai arī no jebkuru risperidona zāļu formu vai paliperidona perorālo zāļu formu klīnisko pētījumu datiem un/vai pēcreģistrācijas ziņojumiem.

[b] Skatīt tālāk, "Hiperprolaktinēmija".

[c] Skatīt tālāk, "Ekstrapiramidālie simptomi".

[d] Ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos par cukura diabētu ziņots 0,32% Xeplion lietotāju un 0,39% pacientu placebo grupā. Kopējais rašanās biežums visos klīniskos pētījumos bija 0,65% visu Xeplion lietojušo pacientu.

[e] **Bezmiegs ietver**: bezmiegu miega sākumposmā, bezmiegu miega vidusposmā; **Krampji ietver**: *grand mal* lēkmes. **Tūska ietver:** ģeneralizētu tūsku, perifēru tūsku, stingro tūsku. **Menstruālie traucējumi ietver:** menstruāciju kavēšanos, neregulāras menstruācijas, oligomenoreju.

Nevēlamās blakusparādības, kas radušās risperidona zāļu formu lietošanas laikā

Paliperidons ir risperidona aktīvais metabolīts, tādēļ šo savienojumu (gan perorālo, gan injicējamo zāļu formu) blakusparādību profils ir attiecināms uz abām aktīvajām vielām.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Anafilaktiska reakcija
Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kas agrāk ir panesuši perorāli lietotu risperidonu vai paliperidonu, retos gadījumos pēc Xeplion injekcijas ir aprakstīta anafilaktiska reakcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Reakcijas injekcijas vietā
Ziņojumos visbiežāk minētā nevēlamā reakcija injekcijas vietā bija sāpes. Vairākumā gadījumā šī reakcija bija viegla līdz mēreni smaga. Saskaņā ar indivīdu vērtējumu par sāpēm injekcijas vietā, kas tika pamatotas ar vizuālo analogo skalu, laika gaitā visos Xeplion 2. un 3. fāzes pētījumos tās kļuva retākas un mazāk intensīvas. Injekcijas deltveida muskulī tika uztvertas kā nedaudz sāpīgākas par

attiecīgajām injekcijām gūžas muskulī. Citas reakcijas injekcijas vietā bija lielākoties vieglas, piemēram, sacietējums injekcijas vietā (bieži), nieze (retāk) un mezgli (reti).

Ekstrapiramidālie simptomi (EPS)
EPS apvienotajā analīzē tika iekļautas tādas parādības kā parkinsonisms (arī siekalu hipersekrēcija, skeleta muskuļu stīvums, parkinsonisms, siekalošanās, saraustītas kustības, bradikinēzija, hipokinēzija, maskas veida seja, muskuļu stīvums, akinēzija, pakauša muskuļu stīvums, muskuļu stīvums, parkinsoniska gaita, patoloģisks glabelārais reflekss un parkinsoniska trīce miera stāvoklī, akatīzija (ietver akatīziju, nemieru, hiperkinēziju un nemierīgo kāju sindromu), diskinēzija (diskinēzija, muskuļu raustīšanās, horeoatetoze, atetoze un mioklonija), distonija (ietver distoniju, hipertoniju, kakla izliekšanos, gribai nepakļautas muskuļu kontrakcijas, muskuļu kontraktūras, blefarospazmas, acu valbīšanos, mēles paralīzi, sejas muskuļu spazmas, balsenes spazmas, miotoniju, opistotonusu, mutes un rīkles spazmas, pleirototonusu, mēles spazmas un trizmu) un trīce. Jāatzīmē, ka ir iekļauts plašāks simptomu spektrs, un nav obligāti, ka šie simptomi ir ekstrapiramidālas izcelsmes.

Ķermeņa masas pieaugums
Pētījumā, kas ilga 13 nedēļas, ar 150 mg sākšanas devu indivīdiem ar patoloģisku ķermeņa masas palielināšanos par ≥ 7% konstatēja saistību ar devu, sastopamības biežums placebo grupā tas bija 5%, salīdzinot ar 6%, 8% un 13% attiecīgi Xeplion 25 mg, 100 mg un 150 mg grupās.

Pētījumā par recidīvu novēršanu ilgstošā laika periodā 33 -nedēļu atklātajā pārejas/uzturošajā periodā 12% ar Xeplion ārstēto indivīdu sasniedza šo kritēriju (ķermeņa masas pieaugums par ≥ 7% no dubultnepārredzamās fāzes līdz mērķim); laikā no atklātās fāzes sākotnējiem radītājiem ķermeņa masa izmainījās vidēji (SN) par +0,7 (4,79) kg.

Hiperprolaktinēmija
Klīniskajos pētījumos prolaktīna līmeņa serumā mediānas paaugstināšanās tika konstatēta abu dzimumu pacientiem, kas saņēma Xeplion. Spriežot pēc ziņojumiem, nevēlamas blakusparādības, kas varētu liecināt par prolaktīna līmeņa paaugstināšanos (piemēram, amenoreja, galaktoreja, menstruālā cikla traucējumi, ginekomastija) tika konstatētas kopumā < 1% indivīdu.

Grupas efekti

Lietojot antipsihotiskos līdzekļus, ir iespējama QT pagarināšanās, kambaru aritmijas (kambaru fibrilācija, kambaru tahikardija), pēkšņa neizskaidrojama nāve, sirds apstāšanās un *Torsades de pointes*.

Ziņojumos par antipsihotiskajām zālēm minēti venozās trombembolijas (tostarp plaušu embolijas) gadījumi, kā arī dziļo vēnu trombozes gadījumi (sastopamība nav zināma).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot. V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Kopumā sagaidāmās pazīmes un simptomi ir pastiprinātas paliperidona farmakoloģiskās iedarbības zināmās izpausmes, t.i, miegainība un nomierinošs efekts, tahikardija un hipotensija, QT pagarināšanās un ekstrapiramidāli simptomi. *Torsades de pointes* un kambaru fibrilācija minēta ziņojumos par paliperidona perorālās formas pārdozēšanu. Akūtas pārdozēšanas gadījumā jāpārbauda, vai simptomus nav izraisījušas vairākas zāles reizē.

Ārstēšana

Lemjot par nepieciešamo ārstēšanu un vērtējot atveseļošanos, jāņem vērā šo zāļu pagarinātā iedarbība un paliperidona ilgais eliminācijas pusperiods. Specifiska paliperidona antidota nav. Ir jāizvēlas vispārēji stāvokļa uzlabošanas pasākumi. Nodrošiniet un uzturiet elpceļu caurlaidību, kā arī adekvātu oksigenāciju un ventilāciju.

Nekavējoties ir jāsāk kardiovaskulārā pārraudzība, tostarp nepārtraukta elektrokardiogrāfiskā monitorēšana, lai diagnosticētu iespējamu aritmiju. Hipotensija un cirkulatorais kolapss jāārstē ar atbilstošiem līdzekļiem, piemēram, intravenozām šķidruma infūzijām un/vai simpatomimētiskiem līdzekļiem. Ja attīstās smagi ekstrapiramidāli simptomi, jāievada antiholīnerģiski līdzekļi. Rūpīga uzraudzība un monitorēšana jāturpina, līdz pacients atveseļojas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiski līdzekļi, citi antipsihotiski līdzekļi, ATĶ kods: N05AX13

Xeplion satur (+)- un (-)-paliperidona racēmisko maisījumu.

Darbības mehānisms

Paliperidons selektīvi bloķē monoamīnu iedarbību, un tā farmakoloģiskās īpašības atšķiras no tradicionālo neiroleptisko līdzekļu īpašībām. Paliperidons cieši saistās ar serotonīnerģiskajiem 5-HT2 un dopamīnerģiskajiem D2 receptoriem. Paliperidons tāpat bloķē alfa-1 adrenerģiskos receptorus un nedaudz mazāk H1 histamīnerģiskos un alfa-2 adrenerģiskos receptorus. (+)- un (-)-paliperidona enantiomēru farmakoloģiskā aktivitāte ir analoģiska gan kvalitatīvi, gan kvantitatīvi.

Paliperidons nesaistās ar holīnerģiskajiem receptoriem. Lai gan paliperidons ir spēcīgs D2 antagonists, kas, kā uzskata, mazina šizofrēnijas pozitīvos simptomus, tas neizraisa tik izteiktu katalepsiju un mazāk kā tradicionālie neiroleptiķi ietekmē motorās funkcijas. Dominējošais centrālais serotonīna antagonisms var mazināt paliperidona tendenci izraisīt ekstrapiramidālas blakusparādības.

Klīniskā efektivitāte

Šizofrēnijas akūta ārstēšana
Xeplion efektivitāte šizofrēnijas akūtai ārstēšanai tika konstatēta četros īsos (viens 9 nedēļu un trīs 13 nedēļu) dubultmaskētos, nejaušinātos, placebo kontrolētos fiksētas devas pētījumos par iedarbību uz stacionētiem pieaugušiem pacientiem ar akūtu recidīvu, kas atbilda DSM-IV šizofrēnijas kritērijiem. Xeplion fiksētās devas šajos pētījumos tika ievadītas 1., 8. un 36. dienā (9 nedēļu pētījumā) un vēl viena deva – 64. dienā (13 nedēļu pētījumos). Akūti ārstējot šizofrēniju ar Xeplion, papildu antipsihotisko līdzekļu perorāla lietošana nebija nepieciešana. Primārais efektivitātes mērķis tika definēts kā pozitīvo un negatīvo sindromu skalas (*Positive and Negative Syndrome Scale* – PANSS) kopējā punktu skaita samazināšanās, kā redzams tabulā tālāk tekstā. PANSS ir validēta vairāku kritēriju sistēma, balstīta uz pieciem faktoriem, kas ļauj izvērtēt pozitīvos simptomus, negatīvos simptomus, dezorganizētas domas, nekontrolētu naidu/satraukumu un trauksmi/depresiju. Funkcionēšana tika izvērtēta, izmantojot personiskā un sociālā snieguma (*Personal and Social Performance* – PSP) skalu. PSP ir validēta, klīnicistiem paredzēta skala, kas ļauj novērtēt personisko un sociālo funkcionēšanu četrās jomās: sabiedriski derīgas aktivitātes (darbs un mācības), personiskās un sociālās attiecības, rūpes par sevi, kā arī traucējoša un agresīva uzvedība.

13 nedēļu pētījumā (n = 636) Xeplion trīs fiksētas devas (150 mg sākšanas injekcija deltveida muskulī, kam sekoja 3 gūžas vai deltveida muskulī ievadītas devas: vai nu 25 mg/4 nedēļas, 100 mg/4 nedēļas, vai arī 150 mg/4 nedēļas) tika salīdzinātas ar placebo, un visas trīs Xeplion devas pārspēja placebo spējā uzlabot PANSS kopējo punktu summu. Šajā pētījumā gan 100 mg/4 nedēļas, gan

150 mg/4 nedēļas grupas bija statistiski pārākas par placebo PSP punktu summas uzlabošanā, taču grupā 25 mg/4 nedēļas šādi rezultāti netika sasniegti. Šie rezultāti apstiprina efektivitāti visu terapijas laiku, kā arī PANSS uzlabošanos, un tika konstatēti jau 4. dienā, taču būtiskas atšķirības 25 mg un 150 mg Xeplion grupās tika sasniegtas līdz 8. dienai.

Pārējo pētījumu rezultāti statistiski nozīmīgi nosvērās par labu Xeplion, izņemot 50 mg devu vienā pētījumā (skatīt tabulu tālāk tekstā).

Šizofrēnijas pozitīvo un negatīvo sindromu skalas (PANSS) kopējais punktu skaits – izmaiņas no sākotnējiem rādītājiem līdz mērķim – LOCF pētījumiem R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 un R092670-PSY-3007: primārās efektivitātes analīzes kopums					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*		n = 155		n = 161	n = 160
Sākotnējie rādītāji	n = 160	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
vidēji (SN)	86,8 (10,31)	-8,0 (19,90)		-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Izmaiņas vidēji (SN)	-2,9 (19,26)	0,034	--	< 0,001	< 0,001
P vērtība (salīdzinot ar placebo)	--				
R092670-PSY-3003					
Sākotnējie rādītāji	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
vidēji (SN)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Izmaiņas vidēji (SN)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P vērtība (salīdzinot ar placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004					
Sākotnējie rādītāji	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
vidēji (SN)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Izmaiņas vidēji (SN)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
P vērtība (salīdzinot ar placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH-201					
Sākotnējie rādītāji	n = 66		n = 63	n = 68	
vidēji (SN)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Izmaiņas vidēji (SN)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
P vērtība (salīdzinot ar placebo)	--		0,001	< 0,0001	

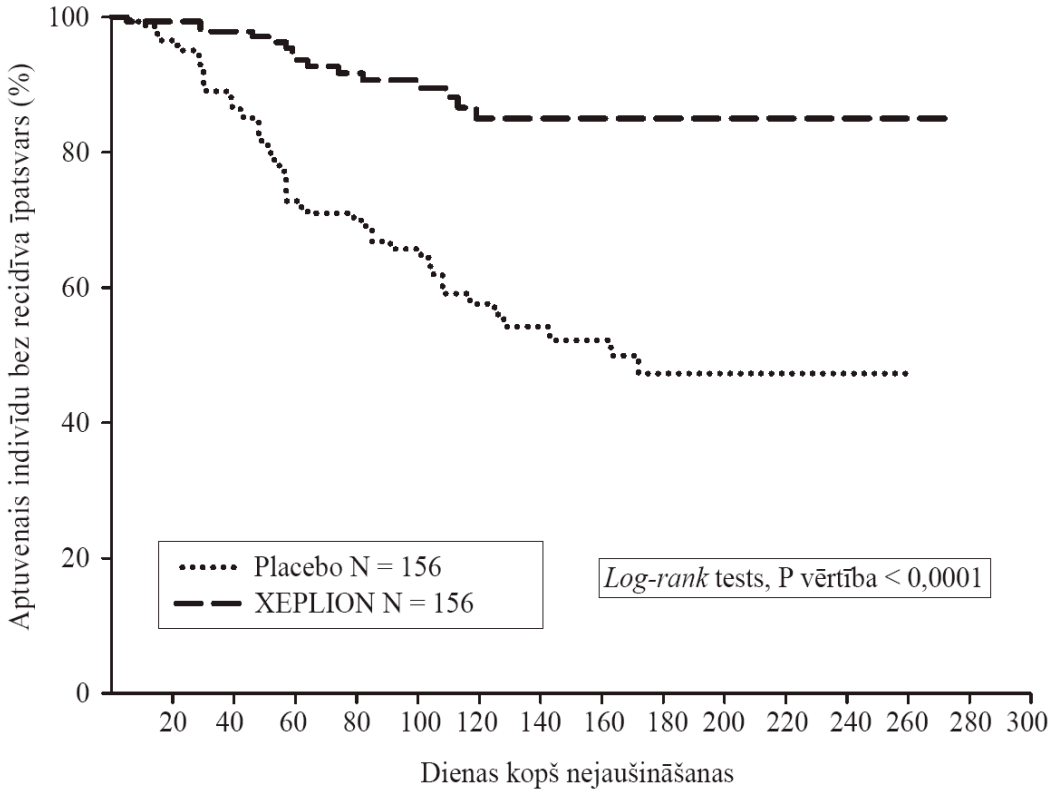
* Pētījumā R092670-PSY-3007 visiem indivīdiem Xeplion terapijas grupā 150 mg sākšanas deva tika ievadīta 1. dienā, pēc tam ievadot ordinētās devas.

Piezīme. Punktu summas negatīvas izmaiņas liecina par uzlabošanos.

Simptomu kontroles uzturēšana un šizofrēnijas recidīva aizkavēšana

Xeplion spēja nodrošināt šizofrēnijas simptomātisku kontroli, kā arī aizkavēt šīs slimības recidīvu, tika noteikta ilgstošā dubultmaskētā, placebo kontrolētā elastīgas devas pētījumā, apsekojot 849 gados jaunākus pieaugušus pacientus, kas atbilda šizofrēnijas DSM-IV kritērijiem. Šajā pētījumā ietilpa 33 nedēļas ilga atklāta akūtas ārstēšanas un stabilizācijas fāze, nejaušināta un dubultmaskēta placebo kontrolēta fāze, lai novērotu recidīvu attīstību, un 52 nedēļas garš atklāts pagarinājuma periods. Šajā pētījumā tika izmantotas Xeplion 25, 50, 75 un 100 mg devas, ko ievadīja reizi mēnesī; 75 mg devas tika izmantotas tikai 52 nedēļas ilgušajā atklātajā pētījuma pagarinājumā. Indivīdi sākumā, 9 nedēļu pārejas periodā, saņēma Xeplion elastīgas devas (25-100 mg), kam sekoja 24 nedēļas garš uzturošais periods, kad pētījuma dalībniekiem nepieciešamais PANSS punktu skaits bija ≤ 75. Devu pielāgošana tika pieļauta tikai uzturēšanas perioda pirmajās 12 nedēļās. Visi 410 stabilizētie pacienti pētījuma dažāda garuma dubultmaskētajā fāzē pēc nejaušināšanas principa bija iedalīti vai nu Xeplion (vidējais ilgums – 171 diena [no 1 dienas līdz 407 dienām]), vai placebo (vidējais ilgums – 105 dienas [no 8 dienām līdz 441 dienai]) grupā līdz kārtējam šizofrēnijas simptomu recidīvam. Efektivitātes dēļ pētījums tika pārtraukts agri, jo, kā tika konstatēts, pacientiem, kas tika ārstēti ar Xeplion, recidīvs

iestājās ievērojami vēlāk (p < 0,0001, 1. attēls) nekā tiem pacientiem, kas saņēma placebo (riska attiecība = 4,32; 95% TI: 2,4-7,7).



1. attēls. *Kaplan-Meier* līkne: laiks līdz recidīvam – Starpposma analīze (Ārstēšanas nodoma starpposma analīžu kopums)

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Xeplion visās ar šizofrēniju slimās pediatriskās populācijas apakšgrupās. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkliede

Paliperidona palmitāts ir paliperidona prekursors palmitāta estera formā. Tā kā savienojums ir izteikti mazšķīstošs ūdenī, paliperidona palmitāts pēc intramuskulāras injekcijas šķīst ļoti lēni, līdz tiek hidrolizēts līdz paliperidonam un absorbēts sistēmiskajā cirkulācijā. Pēc vienas intramuskulāri ievadītas devas paliperidona koncentrācija plazmā pakāpeniski pieaug, līdz sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā, T_{max} vidēji saglabājoties 13 dienas. Aktīvās vielas izdalīšanās sākas jau 1. dienā un ilgst vismaz 4 mēnešus.

Pēc vienas intramuskulāras injekcijas (25-150 mg) deltveida muskulī C_{max} vidēji bija par 28% augstāka, salīdzinot ar rezultātu pēc injekcijas gūžas muskulī. Divas sākotnējās intramuskulārās injekcijas deltveida muskulī – 150 mg 1. dienā un 100 mg 8. dienā – palīdz strauji sasniegt terapeitisko koncentrāciju. Xeplion izdalīšanās profils un devu režīms ļauj sasniegt stabilu terapeitisku koncentrāciju. Paliperidona kopējā iedarbība pēc Xeplion ievadīšanas bija tieši proporcionāla 25-150 mg devu intervālā, bet C_{max} devām, kas pārsniedza 50 mg, tā bija mazāk proporcionāla. Līdzsvara stāvokļa maksimuma attiecība pret ieplaku Xeplion 100 mg devai bija vidēji 1,8 pēc

ievadīšanas gūžas muskulī un 2,2 pēc ievadīšanas deltveida muskulī. Paliperidona acīm redzamā pusperioda mediāna pēc Xeplion 25-150 mg devu ievadīšanas bija vismaz 25-49 dienas.

Paliperidona palmitāta absolūtā bioloģiskā pieejamība pēc Xeplion ievadīšanas ir 100%.

Pēc paliperidona palmitāta ievadīšanas paliperidona (+) un (-) enantiomēri pārvēršas no viena otrā, līdz AUC attiecība (+) pret (-) ir apmēram 1,6-1,8.

Ar plazmas proteīniem saistās 74% racēmiskā paliperidona.

Biotransformācija un eliminācija

Nedēļu pēc vienas 1 mg tūlītējas iedarbības ^{14}C paliperidona devas perorālas lietošanas 59% tika neizmainītā veidā izvadīti ar urīnu, liecinot, ka paliperidons netiek plaši metabolizēts aknās. Apmēram 80% no ievadītās radioaktīvās vielas devas tika atgūti ar urīnu, bet 11% – ar izkārnījumiem. Ir identificēti četri metabolisma ceļi *in vivo*, katrā no tiem tiek metabolizēts ne vairāk par 6,5% devas: dealkilācija, hidroksilācija, dehidrogenācija un benzizoksazola šķelšana. Lai gan pētījumi *in vitro* ir norādījuši uz CYP2D6 un CYP3A4 iesaisti paliperidona metabolismā, nav iegūti pierādījumi *in vivo*, ka šie izozīmi būtu ļoti nozīmīgi paliperidona metabolismā. Populāciju farmakokinētikas analīzes neuzrāda būtisku atšķirību paliperidona acīm redzamajā klīrensā neatkarīgi no tā, vai paliperidons tika perorāli ievadīts CYP2D6 intensīviem vai vājiem metabolizētājiem. *In vitro* pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām uzrādīja, ka paliperidons būtiski neinhibē citohroma P450 izozīmu (ieskaitot CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 un CYP3A5) metabolizēto zāļu metabolismu.

In vitro pētījumi uzrādījuši, ka paliperidons ir P-gp substrāts un vājš P-gp inhibitors lielām koncentrācijām. Nekādu *in vivo* datu nav, un klīniskā nozīme nav zināma.

Ilgstošas darbības paliperidona palmitāta injekcija salīdzinājumā ar paliperidona ilgstošas darbības perorālo formu

Xeplion izstrādāts, lai vienu mēnesi nodrošinātu paliperidonu, savukārt paliperidona ilgstošas darbības perorālā forma tiek ievadīta katru dienu. Xeplion (150 mg/100 mg deltveida muskulī 1. dienā/8. dienā) sākšanas režīms tika izstrādāts, lai terapijas sākumā strauji sasniegtu paliperidona līdzsvara koncentrāciju, papildus neizmantojot paliperidona perorālo formu.

Kopumā terapijas sākumā Xeplion līmenis plazmā atbilda paliperidona 6-12 mg ilgstošas darbības tablešu lietošanā konstatētajai iedarbībai. Xeplion izmantošana sākšanas režīmā ļauj pacientiem saglabāt šo 6-12 mg perorālā ilgstošas darbības paliperidona nodrošināto iedarbības logu arī dienās tieši pirms ievadīšanas (8. dienā un 36. dienā), kad zāļu koncentrācija serumā ir vismazākā. Tā kā šo zāļu farmakokinētiskā profila vidējie rādītāji atšķiras, to farmakokinētiskās īpašības jāsalīdzina piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

Paliperidons netiek plaši metabolizēts aknās. Lai gan Xeplion iedarbība uz pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta, pacientiem ar viegliem vai mēreni smagiem aknu darbības traucējumiem devu pielāgot nav nepieciešams. Pētījumā par paliperidona perorālās formas iedarbību uz pacientiem ar mēreni smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* B klase) brīvā paliperidona koncentrācija plazmā bija līdzīga veseliem indivīdiem konstatētajai. Paliperidona iedarbība uz pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

Nieru darbības traucējumi

Tas, kas notiek ar vienu perorāli ievadāmu 3 mg ilgstošas darbības tableti, tika pētīts, apsekojot indivīdus ar atšķirīgu nieru darbības intensitāti. Paliperidona eliminācija mazinājās, samazinoties aprēķinātajam kreatinīna klīrensam. Paliperidona kopējais klīrenss indivīdiem ar pavājinātu nieru funkciju samazinājās par vidēji 32% vieglu (CrCl = 50 līdz < 80 ml/min.), 64% mēreni smagu

(CrCl = 30 līdz < 50 ml/min.) un 71% smagu (CrCl = 10 līdz < 30 ml/min.) nieru darbības traucējumu gadījumā, līdz ar to zāļu iedarbība (AUC_{inf}) vidēji palielinājās attiecīgi 1,5; 2,6 un 4,8 reizes, salīdzinot ar veseliem indivīdiem. Ņemot vērā ierobežotu novērojumu skaitu par Xeplion iedarbību uz indivīdiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, kā arī farmakokinētiskās simulācijas, ieteicams izmantot samazinātu devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti nesniedz pierādījumus tam, ka pastāv ar vecumu saistītas farmakokinētikas atšķirības.

Ķermeņa masas indekss (ĶMI)/ķermeņa masa

Paliperidona palmitāta farmakokinētiskie pētījumi uzrādījuši, ka pacientiem ar lieku ķermeņa masu vai aptaukošanos paliperidona koncentrācija plazmā ir nedaudz zemāka (10-20%) nekā pacientiem ar normālu ķermeņa masu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rase

Paliperidona perorālās formas pētījumu grupu farmakokinētikas analīze neuzrādīja faktus, kas liecinātu par no rases atkarīgām atšķirībām paliperidona farmakokinētikā pēc Xeplion ievadīšanas.

Dzimums

Klīniski nozīmīgas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm netika konstatētas.

Smēķēšanas ieradumi

Ņemot vērā *in vitro* pētījumus, kur tika izmantoti cilvēka aknu enzīmi, paliperidons nav CYP1A2 substrāts; tāpēc smēķēšanai nevajadzētu ietekmēt paliperidona farmakokinētiku. Smēķēšanas ietekme uz paliperidona farmakokinētiku, ja tiek lietots Xeplion, nav pētīta. Grupu farmakokinētikas pētījums, kur tika izmantoti dati par paliperidona perorālās formas ilgstošas darbības tabletēm, uzrādīja, ka paliperidona iedarbība uz smēķētājiem ir nedaudz vieglāka nekā uz nesmēķētājiem. Atšķirība, visticamāk, nav klīniski nozīmīga.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Intramuskulāri ievadīta paliperidona palmitāta (vienam mēnesim paredzētās zāļu formas) un perorāli ievadīta paliperidona atkārtotu devu toksicitātes pētījumi žurkām un suņiem uzrādīja galvenokārt farmakoloģiskas izpausmes, piemēram, nomierinošu efektu un prolaktīna mediētu iedarbību uz krūts dziedzeriem un ģenitālijām. Dzīvniekiem, kam tika ievadīts paliperidona palmitāts, intramuskulārās injekcijas vietā attīstījās iekaisuma reakcija. Dažos gadījumos dzīvniekiem veidojās abscesi.

Žurku reproduktivitātes pētījumos par risperidona perorālās formas iedarbību, kas žurku un cilvēku organismā tiek plaši metabolizēta par paliperidonu, tika konstatēta nevēlama iedarbība uz mazuļu masu dzimšanas brīdī un to izdzīvošanu. Grūsnām žurkām, kam intramuskulāri tika ievadītas paliperidona palmitāta devas, ieskaitot augstāko devu (160 mg/kg/dienā), kas 4,1 reizi pārsniedz maksimālās cilvēkiem ieteicamās devas (150 mg) iedarbības līmeni, embriotoksicitāte un malformācijas netika konstatētas. Citi dopamīna antagonisti, ja tika ievadīti grūsniem dzīvniekiem, negatīvi ietekmēja mazuļu spēju mācīties, kā arī to motoro attīstību.

Paliperidona palmitāts un paliperidons nav genotoksiski. Risperidona perorālas kancerogenitātes pētījumos žurkām un pelēm tika konstatēts hipofīzes adenomu (pelēm), aizkuņģa dziedzera endokrīno šūnu adenomu (žurkām) un krūts dziedzeru adenomu (abām sugām) gadījumu skaita pieaugums. Intramuskulāri injicēta paliperidona palmitāta kancerogēnais potenciāls tika vērtēts žurkām. Žurku mātītēm, kas saņēma 10, 30 un 60 mg/kg/mēnesī, tika konstatēts statistiski būtisks krūts dziedzera adenokarcinomas gadījumu pieaugums. Žurku tēviņiem, kas saņēma 30 un 60 mg/kg/mēnesī, kas

attiecīgi 1,2 un 2,2 reizes pārsniedz maksimālās cilvēkiem ieteicamās devas (150 mg) iedarbības līmeni, statistiski nozīmīgi pieauga krūts dziedzera adenomas un karcinomas gadījumu skaits. Šie audzēji var būt saistīti ar ieilgušu dopamīna D2 antagonismu un hiperprolaktinēmiju. Šo ar audzējiem saistīto grauzējiem konstatēto problēmu nozīme, vērtējot risku cilvēkam, nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Polisorbāts 20
Polietilēnglikols 4000
Citronskābes monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāts, bezūdens
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidroksīds (pH koriģēšanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

25 mg
0,25 ml suspensijas pilnšļircē (cikliskais olefīna kopolimērs) ar plunžera tipa aizbāzni, atduri un smailes uzgali (bromobutila gumija) ar 22G 1½ collu drošības adatu (0,72 mm x 38,1 mm) un 23G 1 collas drošības adatu (0,64 mm x 25,4 mm).

50 mg
0,5 ml suspensijas pilnšļircē (cikliskais olefīna kopolimērs) ar plunžera tipa aizbāzni, atduri un smailes uzgali (bromobutila gumija) ar 22G 1½ collu drošības adatu (0,72 mm x 38,1 mm) un 23G 1 collas drošības adatu (0,64 mm x 25,4 mm).

75 mg
0,75 ml suspensijas pilnšļircē (cikliskais olefīna kopolimērs) ar plunžera tipa aizbāzni, atduri un smailes uzgali (bromobutila gumija) ar 22G 1½ collu drošības adatu (0,72 mm x 38,1 mm) un 23G 1 collas drošības adatu (0,64 mm x 25,4 mm).

100 mg
1 ml suspensijas pilnšļircē (cikliskais olefīna kopolimērs) ar plunžera tipa aizbāzni, atduri un smailes uzgali (bromobutila gumija) ar 22G 1½ collu drošības adatu (0,72 mm x 38,1 mm) un 23G 1 collas drošības adatu (0,64 mm x 25,4 mm).

150 mg
1,5 ml suspensijas pilnšļircē (cikliskais olefīna kopolimērs) ar plunžera tipa aizbāzni, atduri un smailes uzgali (bromobutila gumija) ar 22G 1½ collu drošības adatu (0,72 mm x 38,1 mm) un 23G 1 collas drošības adatu (0,64 mm x 25,4 mm).

Iepakojumu izmēri:
iepakojumā ir 1 pilnšļirce un 2 adatas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/672/001 (25 mg)
EU/1/11/672/002 (50 mg)
EU/1/11/672/003 (75 mg)
EU/1/11/672/004 (100 mg)
EU/1/11/672/005 (150 mg)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 4. marts.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 16. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu/.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xeplion 150 mg un Xeplion 100 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce ar 1 ml suspensijas satur 156 mg paliperidona palmitāta, kas atbilst 100 mg paliperidona (*paliperidonum*).
Katra pilnšļirce ar 1,5 ml suspensijas satur 234 mg paliperidona palmitāta, kas atbilst 150 mg paliperidona (*paliperidonum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošas darbības suspensija injekcijām.
Suspensija ir balta vai gandrīz balta. Suspensija ir pH neitrāla (apmēram 7,0).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Xeplion ir indicēts pieaugušu šizofrēnijas pacientu, kuru stāvoklis stabilizēts ar paliperidonu vai risperidonu, uzturošajai terapijai.

Atsevišķiem pieaugušiem pacientiem ar šizofrēniju un iepriekš bijušu reakciju pret iekšķīgi lietotu paliperidonu vai risperidonu, Xeplion var lietot bez iepriekšējas stabilizēšanas ar perorālu terapiju, ja psihotiskie simptomi ir viegli līdz vidēji smagi un nepieciešama ilgstošas iedarbības injicējama terapija.

4.2. Devas un lietošanas veids

<u>Devas</u>

Xeplion terapiju ieteicams sākt ar 150 mg terapiju 1. dienā, kam pēc nedēļas sekotu 100 mg (8. dienā), gan vienu, gan otru devu ievadot deltveida muskulī, lai strauji sasniegtu terapeitisko koncentrāciju (skatīt 5.2. apakšpunktu). Trešā deva jālieto vienu mēnesi pēc otrās sākumdevas. Ieteicamā ikmēneša uzturošā deva ir 75 mg; dažiem pacientiem piemērotas var izrādīties mazākas vai lielākas devas ieteicamajā intervālā no 25 mg līdz 150 mg atbilstoši konkrētā pacienta zāļu panesamībai un/vai zāļu efektivitātei. Pacientiem ar lieko ķermeņa masu vai aptaukošanos, iespējams, būs nepieciešamas lielākās ieteicamās devas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pēc otrās sākumdevas ikmēneša uzturošās devas var ievadīt vai nu deltveida, vai gūžas muskulī.

Uzturošo devu var koriģēt katru mēnesi. Koriģējot devu, jāņem vērā Xeplion ilgstošā darbība (skatīt 5.2. apakšpunktu), jo uzturošo devu iedarbība pilnībā izpaudīsies, iespējams, pēc vairākiem mēnešiem.

Pāreja no perorāli lietota ilgstošas darbības paliperidona vai perorāli lietota risperidona uz Xeplion
Xeplion lietošana jāsāk saskaņā ar aprakstu 4.2. apakšpunkta sākumā. Xeplion ikmēneša uzturošās terapijas laikā pacientiem, kuru stāvoklis iepriekš stabilizēts, izmantojot dažādas paliperidona ilgstošas darbības tablešu devas, analoģisku paliperidona līdzsvara stāvokļa iedarbību var sasniegt, veicot injekcijas. Xeplion uzturošās terapijas devas, kas nepieciešamas, lai sasniegtu analoģisku līdzsvara stāvokļa iedarbību, ir norādītas šeit:

Paliperidona ilgstošas darbības tablešu un Xeplion devas, kas nepieciešamas, lai sasniegtu analoģisku paliperidona līdzsvara stāvokļa iedarbību uzturošās terapijas laikā	
Paliperidona ilgstošas darbības tablešu deva līdz šim	**Xeplion injekcija**
3 mg dienā	25-50 mg mēnesī
6 mg dienā	75 mg mēnesī
9 mg dienā	100 mg mēnesī
12 mg dienā	150 mg mēnesī

Iepriekš izmantoto perorālo paliperidona vai risperidona lietošanu Xeplion lietošanas sākumā var pārtraukt. Dažus pacientus var labvēlīgi ietekmēt pakāpeniska lietošanas pārtraukšana. Dažiem pacientiem, kuri pāriet no lielākām paliperidona perorālām devām (piemēram, 9-12 mg dienā) uz Xeplion gluteālām injekcijām, pirmajos 6 mēnešos pēc pārejas var būt zemāka koncentrācija plazmā, tādēļ kā alternatīvu iespēju var apsvērt injekciju ievadīšanu deltveida muskulī pirmos 6 mēnešus.

Pāreja no ilgstošas darbības risperidona injekcijām uz Xeplion
Lai no iepriekš lietotām ilgstošas darbības risperidona injekcijām pārietu uz Xeplion, terapija jāsāk, kārtējās injekcijas vietā ievadot Xeplion. Pēc tam Xeplion jāievada reizi mēnesī. Vienu nedēļu ilgais terapijas sākšanas režīms ar intramuskulārām injekcijām (attiecīgi 1. un 8. dienā), kas aprakstīts 4.2. apakšpunkta sākumā, nav nepieciešams. Pacientiem, kas jau ir stabilizēti, izmantojot dažādas risperidona ilgstošas darbības injekciju devas, analoģisku paliperidona līdzsvara stāvokļa iedarbību Xeplion uzturošās terapijas laikā var sasniegt, rīkojoties atbilstoši šīm norādēm:

Risperidona ilgstošas darbības injekciju un Xeplion devas, kas nepieciešamas, lai sasniegtu analoģisku paliperidona līdzsvara stāvokļa iedarbību	
Risperidona ilgstošas darbības injekcijas deva līdz šim	**Xeplion injekcija**
25 mg reizi 2 nedēļās	50 mg mēnesī
37,5 mg reizi 2 nedēļās	75 mg mēnesī
50 mg reizi 2 nedēļās	100 mg mēnesī

Antipsihotisko zāļu lietošanas pārtraukšana jāveic saskaņā ar atbilstošo parakstīšanas informāciju. Ja Xeplion lietošana tiek pārtraukta, ir jāņem vērā tā ilgstošā darbība. Periodiski jāizvērtē ekstrapiramidālus simptomus (EPS) izraisījušo zāļu lietošanas nepieciešamība.

Izlaistas devas

Kā novērst devu izlaišanu
Xeplion terapijas sākšanas otro devu ieteicams ievadīt vienu nedēļu pēc pirmās devas. Lai neizlaistu devu, pacientiem otro devu drīkst ievadīt 4 dienas pirms vai pēc vienas nedēļas termiņa (8. dienā). Līdzīgi arī trešo devu un nākamās devas pēc terapijas sākšanas režīma ir ieteicams ievadīt reizi mēnesī. Lai neizlaistu ikmēneša devu, pacientiem zāles drīkst injicēt 7 dienas pirms vai pēc viena mēneša termiņa.

Ja Xeplion otrajai injekcijai paredzētais datums (8. diena ± 4 dienas) ir nokavēts, terapija no jauna jāatsāk atbilstoši tam, cik laika ir pagājis kopš pirmās injekcijas pacientam.

Izlaista terapijas sākšanas otrā deva (< 4 nedēļas pēc pirmās injekcijas)
Ja kopš pirmās injekcijas pagājušas mazāk nekā 4 nedēļas, pacientam iespējami drīz deltveida muskulī jāievada otrā 100 mg injekcija. Trešā Xeplion injekcija (75 mg) deltveida vai gūžas muskulī jāievada 5 nedēļas pēc pirmās injekcijas (neatkarīgi no otrās injekcijas ievadīšanas laika). Pēc tam jāīsteno parastā ikmēneša injekciju shēma, deltveida vai gūžas muskulī ievadot 25–150 mg zāļu atbilstoši konkrētā pacienta zāļu panesamībai un/vai zāļu efektivitātei.

Izlaista terapijas sākšanas otrā deva (4-7 nedēļas pēc pirmās injekcijas)
Ja kopš Xeplion pirmās injekcijas pagājušas 4-7 nedēļas, devu ievadīšana jāatsāk, ievadot divas 100 mg devas saskaņā ar šeit norādīto shēmu.

1. Viena injekcija deltveida muskulī iespējami drīz.
2. Vēl viena injekcija deltveida muskulī pēc vienas nedēļas.
3. Pēc tam var atsākt parasto ikmēneša injekciju shēmu, deltveida vai gūžas muskulī ievadot 25–150 mg zāļu atbilstoši konkrētā pacienta zāļu panesamībai un/vai zāļu efektivitātei.

Izlaista terapijas sākšanas otrā deva (> 7 nedēļas pēc pirmās injekcijas)
Ja kopš Xeplion pirmās injekcijas pagājušas vairāk nekā 7 nedēļas, sāciet devu ievadīšanu, kā aprakstīts norādījumos par Xeplion terapijas sākšanu iepriekš tekstā.

Izlaista ikmēneša uzturošā deva (no 1 mēneša līdz 6 nedēļām)
Pēc terapijas sākšanas Xeplion ieteicams injicēt reizi mēnesī. Ja kopš pēdējās injekcijas pagājušas mazāk nekā 6 nedēļas, iespējami drīz jāievada iepriekšējā stabilizētā stāvokļa deva, zāles pēc tam ievadot reizi mēnesī.

Izlaista ikmēneša uzturošā deva (no > 6 nedēļām līdz 6 mēnešiem)
Ja kopš pēdējās Xeplion injekcijas pagājušas vairāk nekā 6 nedēļas, ieteicams rīkoties atbilstoši šīm norādēm:

Pacientiem, kuru stāvoklis stabilizēts ar devu no 25 līdz 100 mg

1. Viena injekcija deltveida muskulī iespējami drīz, ievadot devu, ar kuru pacienta stāvoklis tika stabilizēts iepriekš.
2. Vēl viena injekcija deltveida muskulī (tāda pati deva) pēc nedēļas (8. dienā).
3. Pēc tam var atsākt parasto ikmēneša injekciju shēmu, deltveida vai gūžas muskulī ievadot 25–150 mg zāļu atbilstoši konkrētā pacienta zāļu panesamībai un/vai zāļu efektivitātei.

Pacientiem, kuru stāvoklis stabilizēts ar 150 mg

1. Viena injekcija deltveida muskulī iespējami drīz, ievadot 100 mg.
2. Vēl viena injekcija deltveida muskulī (8. dienā), ievadot 100 mg.
3. Pēc tam var atsākt parasto ikmēneša injekciju shēmu, deltveida vai gūžas muskulī ievadot 25–150 mg zāļu atbilstoši konkrētā pacienta zāļu panesamībai un/vai zāļu efektivitātei.

Izlaista ikmēneša uzturošā deva (> 6 mēnešiem)
Ja kopš Xeplion pēdējās injekcijas pagājuši vairāk nekā 6 mēneši, sāciet devu ievadīšanu, kā tas aprakstīts norādījumos par Xeplion terapijas sākšanu iepriekš tekstā.

<u>Īpašas pacientu grupas</u>

Gados vecāki pacienti
Zāļu drošums un efektivitāte cilvēkiem, kas vecāki par 65 gadiem, nav noteikta.

Kopumā Xeplion ieteicamā deva gados vecākiem pacientiem ar normālu nieru funkciju ir tāda pati kā gados jaunākiem pieaugušiem pacientiem ar normālu nieru funkciju. Tomēr, tā kā gados vecākiem pacientiem nieru funkcija, iespējams, ir pavājināta, devas varbūt būs jāpielāgo (skatīt *Nieru darbības traucējumi* tālāk tekstā, kur ir ieteikumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem).

Nieru darbības traucējumi
Xeplion iedarbība pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav sistemātiski pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss no ≥ 50 līdz < 80 ml/min.) ieteicamā Xeplion terapijas sākšanas deva ir 100 mg terapijas 1. dienā un 75 mg pēc nedēļas, abas devas ievadot deltveida muskulī. Ieteicamā ikmēneša uzturošā deva ir 50 mg, bet ieteicamais devu intervāls ir 25–100 mg atbilstoši konkrētā pacienta zāļu panesamībai un/vai zāļu efektivitātei.

Xeplion nav ieteicams pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min.) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Ņemot vērā pieredzi paliperidona perorālās formas lietošanā, pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devu pielāgot nav nepieciešams. Tā kā paliperidona iedarbība pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta, tad, ārstējot šādus pacientus, jārīkojas piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Xeplion drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Xeplion ir paredzēts tikai ievadīšanai intramuskulāri. To nedrīkst ievadīt citos veidos. Tas lēni jāievada dziļi deltveida vai gluteālajā muskulī. Katra injekcija ir jāievada veselības aprūpes speciālistam. Zāļu deva ir jāievada ar vienu injekciju. Devu nedrīkst ievadīt ar vairākām injekcijām.

1. un 8. dienā injicējamās terapijas sākšanas devas jāievada deltveida muskulī, lai strauji sasniegtu terapeitisko koncentrāciju (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pēc otrās sākumdevas ikmēneša uzturošās devas var ievadīt vai nu deltveida, vai gūžas muskulī. Par pāreju no gūžas muskuļa uz deltveida muskuli (un pretēji) ir jālemj, ja pacients nepanes sāpes vai injekcijas vietā ir nepatīkamas sajūtas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpat ieteicams kārtējo injekciju periodiski ievadīt ķermeņa otrā pusē (skatīt tālāk tekstā).

Norādes par to, kā lietot Xeplion un rīkoties ar to, izklāstītas lietošanas instrukcijā (informācija medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem).

Ievadīšana deltveida muskulī
Xeplion terapijas sākšanas un uzturošo devu ievadīšanai deltveida muskulī ieteicamais adatas izmērs ir jānosaka atbilstoši pacienta ķermeņa masai. Ja pacienta ķermeņa masa ir ≥ 90 kg, ieteicams izmantot 1½ collas, 22. kalibra adatu (38,1 mm x 0,72 mm). Ja pacienta ķermeņa masa ir < 90 kg, ieteicams izmantot 1 collas, 23. kalibra adatu (25,4 mm x 0,64 mm). Katra nākamā injekcija deltveida muskulī jāievada pretējās puses deltveida muskulī.

Ievadīšana gūžas muskulī
Xeplion uzturošo devu ievadīšanai gūžas muskulī ieteicamais adatas izmērs ir 1½ collas, 22. kalibra (38,1 mm x 0,72 mm). Zāles jāievada gūžas muskuļa augšējā ārējā kvadrantā. Katra nākamā injekcija gūžas muskulī jāievada pretējās puses gūžas muskulī.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, risperidonu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lietošana, ārstējot pacientus, kas ir akūtā uzbudinājuma vai smagā psihotiskā stāvoklī

Xeplion nedrīkst izmantot, lai kontrolētu akūtu uzbudinājuma vai smagu psihotisku stāvokli, ja simptomu kontrole ir jānodrošina nekavējoties.

QT intervāls

Piesardzība ir nepieciešama, ja paliperidons tiek parakstīts pacientam ar diagnosticētu sirds un asinsvadu sistēmas slimību vai ja pacienta ģimenes locekļiem ir konstatēta QT intervāla

pagarināšanās, kā arī gadījumos, kad vienlaicīgi tiek lietotas citas zāles, kas var pagarināt QT intervālu.

Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms

Ziņojumos par paliperidonu ir minēts ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms, ko raksturo hipertermija, muskuļu rigiditāte, autonomās nervu sistēmas nestabilitāte, mainīta apziņa un paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis serumā. Šā sindroma gadījumā iespējama arī mioglobinūrija (rabdomiolīze) un akūta nieru mazspēja. Ja pacientam attīstās ļaundabīgais neiroleptiskā sindroma pazīmes vai simptomi, ir jāpārtrauc paliperidona lietošana.

Tardīvā diskinēzija/ekstrapiramidāli simptomi

Uzskata, ka zāles ar dopamīna receptoru antagonistu īpašībām spēj ierosināt tardīvo diskinēziju, ko raksturo ritmiskas, gribai nepakļautas kustības, īpaši mēles un/vai sejas kustības. Parādoties tardīvās diskinēzijas pazīmēm un simptomiem, ir jālemj par visu antipsihotisko līdzekļu, ieskaitot paliperidonu, lietošanas pārtraukšanu.

Piesardzība nepieciešama, ja pacienti vienlaicīgi saņem gan psihostimulatorus (piemēram, metilfenidātu), gan paliperidonu, jo, pielāgojot vienu vai abu zāļu devu, var attīstīties ekstrapiramidāli simptomi. Ieteicams pakāpeniski atcelt terapiju ar stimulatoru (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Leikopēnija, neitropēnija un agranulocitoze

Xeplion lietošanas laikā ziņots par leikopēnijas, neitropēnijas un agranulocitozes rašanos. Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ļoti reti (< 1/10 000 pacientiem) ziņots par agranulocitozi. Pacienti, kuriem anamnēzē ir klīniski nozīmīgi samazināts leikocītu skaits vai zāļu ierosināta leikopēnija/neitropēnija, terapijas pirmajos mēnešos jānovēro, un tad, ja rodas pirmās klīniski nozīmīgas leikocītu skaita samazināšanās pazīmes un nav citu iespējamu tās cēloņu, Xeplion lietošana jāpārtrauc. Rūpīgi jākontrolē, vai pacientiem ar klīniski nozīmīgu neitropēniju nerodas drudzis un citi infekcijas simptomi vai pazīmes, un tad, ja šādi simptomi vai pazīmes rodas, strauji jāsāk atbilstoša terapija. Pacientiem ar smagu neitropēniju (absolūtais neitrofilu skaits < 1 x 10^9/l) Xeplion lietošana jāpārtrauc un līdz leikocītu skaita normalizācijai to skaits jākontrolē.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pēcreģistrācijas uzraudzības periodā pacientiem, kuriem iepriekš bijusi perorāla risperidona vai perorāla paliperidona panesamība, retos gadījumos radušās anafilaktiskas reakcijas (skatīt 4.1. un 4.8. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakciju rašanās gadījumā jāpārtrauc Xeplion lietošana, pēc klīniskās vajadzības jāsāk vispārēji balstterapijas pasākumi un pacients jānovēro, līdz pazīmes un simptomi ir izzuduši (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

Hiperglikēmija un cukura diabēts

Paliperidona lietošanas laikā ir ziņots par hiperglikēmijas un cukura diabēta rašanos, pirms terapijas esoša cukura diabēta paasinājumu, ieskaitot diabētisko komu un ketoacidozi. Ieteicama piemērota klīniska uzraudzība atbilstoši izmantotajām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām. Jānovēro, vai pacientiem, kas lieto Xeplion, nerodas hiperglikēmijas simptomi (piemēram, polidipsija, poliūrija, polifāgija un vājums), bet pacientiem ar cukura diabētu regulāri jākontrolē iespējama glikozes līmeņa kontroles pasliktināšanās.

Ķermeņa masas palielināšanās

Xeplion lietošanas laikā ziņots par nozīmīgu ķermeņa masas palielināšanos. Regulāri jākontrolē ķermeņa masa.

Lietošana pacientiem, kuriem ir prolaktīnatkarīgi audzēji

Audu kultūru pētījumi ļauj secināt, ka prolaktīns var stimulēt cilvēka krūts audzēju šūnu augšanu. Lai gan klīniskajos un epidemioloģiskajos pētījumos pārliecinoša saistība ar antipsihotisko līdzekļu lietošanu nav uzrādīta, tomēr, ārstējot pacientus ar attiecīgu slimības vēsturi, ieteicams rīkoties piesardzīgi. Paliperidons piesardzīgi jālieto pacientiem ar audzēju, kas varētu būt prolaktīnatkarīgs.

Ortostatiska hipotensija

Paliperidons daļai pacientu var ierosināt ortostatisko hipotensiju, jo šīm zālēm piemīt spēja bloķēt alfa receptorus.
Ņemot vērā trīs placebo kontrolētu, 6 nedēļas ilgu paliperidona ilgstošas darbības tablešu fiksētu devu (3, 6, 9 un 12 mg) pētījumu apkopotos rezultātus, ortostatiskā hipotensija konstatēta 2,5% indivīdu, kas tika ārstēti ar paliperidona perorālo formu, salīdzinot ar 0,8% indivīdu, kas bija saņēmuši placebo. Xeplion jālieto piesardzīgi, ārstējot pacientus ar diagnosticētu kardiovaskulāru slimību (piemēram, sirds mazspēju, miokarda infarktu, išēmiju vai pārvades traucējumiem), cerebrovaskulāru slimību, kā arī stāvokļiem, kas veicina hipotensijas attīstību (piemēram, atūdeņošanos un/vai hipovolēmiju).

Krampju lēkmes

Xeplion jālieto piesardzīgi, ārstējot pacientus, kas iepriekš pārcietuši krampju lēkmes, kā arī pacientus ar stāvokļiem, kas var pazeminināt krampju lēkmju slieksni.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem paliperidona koncentrācija plazmā ir palielināta, tāpēc pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem devu ieteicams koriģēt. Xeplion nav ieteicams pacientiem ar mēreni smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min.) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* C klase) nav pieejami. Jārīkojas piesardzīgi, ja paliperidonu lieto šādu pacientu ārstēšanai.

Gados vecāki demences pacienti

Xeplion iedarbība uz gados vecākiem demences pacientiem nav pētīta. Xeplion jālieto piesardzīgi gados vecākiem pacientiem ar demenci un insulta riska faktoriem.

Iepriekš minētā pieredze, kas iegūta, lietojot risperidonu, ir attiecināma arī uz paliperidonu.

Vispārējā mirstība
Pārlūkojot 17 kontrolētu klīnisko pētījumu metaanalīzi, redzams, ka gados vecākiem demences pacientiem, kas tiek ārstēti ar citiem atipiskiem antipsihotiskajiem līdzekļiem, to skaitā risperidonu, aripiprazolu, olanzapīnu un kvetiapīnu, ir paaugstināts mirstības risks, salīdzinot ar placebo lietotājiem. Ar risperidonu ārstēto pacientu grupā mirstība bija 4%, salīdzinot ar 3,1% placebo grupā.

Nevēlamas cerebrovaskulāras blakusparādības
Nejaušinātos, placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos demences pacientu grupā, kuri lietoja kādu no atipiskajiem antipsihotiskajiem līdzekļiem, ieskaitot risperidonu, aripiprazolu un olanzapīnu, tika konstatēts trīskāršs nevēlamu cerebrovaskulāru blakusparādību riska pieaugums. Šā paaugstinātā riska mehānisms nav zināms.

Parkinsona slimība un demence ar Levi ķermenīšiem

Ordinējot Xeplion pacientiem ar Parkinsona slimību vai demenci ar Levi ķermenīšiem, ārstiem jāizvērtē riska un ieguvuma attiecība, jo abu grupu pacientiem, iespējams, ir paaugstināts ļaundabīgā neiroleptiskā sindroma risks, kā arī palielināta jutība pret antipsihotiskajiem līdzekļiem. Šāda paaugstināta jutība līdz ar ekstrapiramidāliem simptomiem var izpausties kā apjukums, garīga notrulināšanās un posturāla nestabilitāte ar biežiem kritieniem.

Priapisms

Ziņojumi rāda, ka antipsihotiskas zāles (ieskaitot risperidonu) ar alfa adrenerģiskos receptorus bloķējošām īpašībām var ierosināt priapismu. Tāpat tika saņemti ziņojumi, ka pēcreģistrācijas apsekošanas laikā priapisms konstatēts pacientiem, kuri lietoja paliperidona (kas ir risperidona aktīvais metabolīts) perorālo formu. Pacienti jāinformē par nepieciešamību nekavējoties vērsties pēc veselības aprūpes speciālista palīdzības, ja priapisms nav pārgājis 4 stundu laikā.

Ķermeņa temperatūras regulēšana

Antipsihotiskām zālēm tikusi piedēvēta tieksme traucēt organisma spēju pazemināt ķermeņa iekšējo temperatūru. Parakstot Xeplion pacientiem, kas varētu nonākt situācijās, kad ķermeņa iekšējā temperatūra var paaugstināties, piemēram, intensīva fiziskā slodze, pārlieka karstuma iedarbība, vienlaicīgi lietotas zāles ar antiholīnerģisku iedarbību vai arī atūdeņošanās, ir ieteicama atbilstoša aprūpe.

Venozā trombembolija

Ziņojumos par antipsihotiskajām zālēm minēti venozās trombembolijas (VTE) gadījumi. Tā kā pacientiem, kas tiek ārstēti ar antipsihotiskajiem līdzekļiem, bieži ir iegūti VTE riska faktori, visi iespējamie VTE riska faktori jānosaka pirms terapijas un Xeplion terapijas laikā, kā arī jāveic profilaktiski pasākumi.

Antiemētiska iedarbība

Paliperidona pirmsklīniskajos pētījumos tika novērota zāļu antiemētiska iedarbība. Šāda iedarbība, ja tā izpaužas cilvēkiem, var maskēt dažu zāļu pārdozēšanas, kā arī tādu stāvokļu kā zarnu nosprostojums, Reja sindroms vai smadzeņu audzējs, pazīmes un simptomus.

Lietošana

Ir jārīkojas piesardzīgi, lai nepieļautu Xeplion nejaušu injicēšanu asinsvadā.

Intraoperatīvs kustīgas varavīksnenes sindroms

Pacientiem, kas ārstēti ar zālēm, piemēram, Xeplion, kurām raksturīga antagonizējoša iedarbība uz alfa-1a adrenerģiskajiem receptoriem, ir novērots intraoperatīvs kustīgas varavīksnenes sindroms (*intraoperative floppy iris syndrome*; *IFIS*) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Operācijas laikā un pēc tās *IFIS* var palielināt ar acīm saistītu komplikāciju risku. Acu ķirurgam pirms operācijas jāsaņem informācija par visām pašlaik lietojamajām vai iepriekš lietotajām zālēm ar antagonizējošu iedarbību uz alfa-1a adrenerģiskajiem receptoriem. Tā kā nav noteikts iespējamais ieguvums, ko dod alfa-1 blokatoru lietošanas pārtraukšana pirms kataraktas operācijas, tas jāsalīdzina ar antipsihotiskā līdzekļa lietošanas pārtraukšanas radīto risku.

Palīgvielas

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Jāievēro piesardzība, ordinējot Xeplion kopā ar zālēm, kas var pagarināt QT intervālu, piemēram, IA klases antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, hinidīnu, dizopiramīdu) un III klases antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, amiodaronu, sotalolu), atsevišķiem antihistamīna līdzekļiem, dažiem citiem antipsihotiskiem līdzekļiem un atsevišķiem pretmalārijas līdzekļiem (piemēram, meflohīnu). Šis saraksts ir orientējošs un nav pilnīgs.

Xeplion potenciālā ietekme uz citām zālēm

Paliperidonam nevajadzētu izraisīt klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību ar zālēm, ko metabolizē citohroma P-450 izozīmi.

Ņemot vērā paliperidona primāro iedarbību uz centrālo nervu sistēmu (CNS) (skatīt 4.8. apakšpunktu), Xeplion piesardzīgi jālieto kopā ar citām centrālās iedarbības zālēm, piemēram, ar anksiolītiskajiem līdzekļiem, lielāko daļu antipsihotisko līdzekļu, miega zālēm, opiātiem utt., kā arī ar alkoholu.

Paliperidons var iedarboties pretēji levodopas un citu dopamīna agonistu iedarbībai. Ja šī kombinācija ir nepieciešama, īpaši Parkinsona slimības pēdējā stadijā, pacientam jāparaksta katru zāļu mazākā efektīvā deva.

Tā kā šīs zāles var izraisīt ortostatisko hipotensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu), Xeplion iedarbība var summēties ar citu ārstniecības līdzekļu iedarbību, kam arī ir šāds potenciāls, piemēram, ar citu antipsihotisko līdzekļu vai triciklisko antidepresantu iedarbību.

Piesardzība ir ieteicama, ja paliperidons tiek kombinēts ar citām zālēm, kas pazemina krampju lēkmju slieksni (piemēram, fenotiazīniem vai butirofenoniem, tricikliskajiem antidepresantiem vai serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem, tramadolu, meflohīnu utt.).

Paliperidona ilgstošas darbības tablešu iekšķīga lietošana koncentrācijas līdzsvara stāvoklī (12 mg reizi dienā) vienlaicīgi ar nātrija divalproāta ilgstošas darbības tabletēm (no 500 mg līdz 2000 mg reizi dienā) valproāta līdzsvara stāvokļa farmakokinētiku neietekmēja.

Pētījumi par Xeplion un litija mijiedarbību nav veikti, tomēr farmakokinētiskā mijiedarbība ir maz ticama.

Citu zāļu potenciālā ietekme uz Xeplion

In vitro pētījumi ļauj secināt, ka paliperidona metabolismā nedaudz iesaistīti CYP2D6 un CYP3A4, taču nav *in vitro* vai *in vivo* indikāciju, ka šiem izozīmiem būtu nozīmīga loma paliperidona metabolismā. Paliperidona perorālo formu lietojot reizē ar paroksetīnu, spēcīgu CYP2D6 inhibitoru, klīniski nozīmīga iedarbība uz paliperidona farmakokinētiku netika konstatēta.

Ilgstošas darbības perorāla paliperidona lietošana reizi dienā vienlaicīgi ar 200 mg karbamazepīna divas reizes dienā par apmēram 37% samazināja paliperidona vidējo līdzsvara stāvokļa C_{max} un AUC. Šo samazinājumu lielā mērā izraisa paliperidona nieru klīrensa palielināšanās par 35%, ko, visticamāk, nosaka karbamazepīna inducētais nieru P-gp. Nedaudz samazināts ar urīnu izdalītās neizmainītas aktīvās vielas daudzums ļauj secināt, ka paliperidona lietošana vienlaicīgi ar karbamazepīnu paliperidona CYP metabolismu un biopieejamību ietekmē maz. Lielākas karbamazepīna devas var samazināt paliperidona koncentrāciju plazmā. Ordinējot karbamazepīnu, Xeplion deva jāpārvērtē un, ja nepieciešams, jāpalielina. Tāpat, ja pārtrauc karbamazepīna lietošanu, Xeplion deva ir jāpārvērtē un, ja nepieciešams, jāsamazina.

Vienas perorālas ilgstošas darbības paliperidona 12 mg tabletes lietošana vienlaicīgi ar nātrija divalproāta ilgstošas darbības tabletēm (divas 500 mg tabletes reizi dienā) paliperidona C_{max} un AUC palielināja par apmēram 50%, kas, visticamāk, izskaidrojams ar palielinātu perorālās formas absorbciju. Tā kā ietekme uz sistēmisko klīrensu netika konstatēta, klīniski nozīmīga mijiedarbība

starp nātrija divalproāta ilgstošas darbības tabletēm un Xeplion intramuskulāru injekciju nav sagaidāma. Šāda mijiedarbība ar Xeplion nav pētīta.

Xeplion lietošana vienlaicīgi ar risperidonu vai paliperidonu perorāli

Tā kā paliperidons ir galvenais risperidona aktīvais metabolīts, Xeplion ilgstoši lietojot vienlaikus ar risperidonu vai perorālu paliperidonu, jāievēro piesardzība. Drošuma dati par Xeplion lietošanu vienlaikus ar citiem antipsihotiskiem līdzekļiem ir ierobežoti.

Xeplion lietošana vienlaicīgi ar psihostimulatoriem

Psihostimulatoru (piemēram, metilfenidāta) lietošana kombinācijā ar paliperidonu var izraisīt ekstrapiramidālus simptomus, ja maina vienu vai abas terapijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Adekvātu datu par paliperidona lietošanu grūtniecības laikā nav. Intramuskulāri injicēts paliperidona palmitāts un perorāli ievadīts paliperidons pētījumos ar dzīvniekiem nebija teratogēns, taču tika konstatēti citi reproduktīvās toksicitātes veidi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Jaundzimušajiem, kuri tikuši pakļauti paliperidona iedarbībai trešā grūtniecības trimestra laikā, ir tādu blakusparādību risks kā ekstrapiramidālie un/vai abstinences simptomi, kas var atšķirties pēc izpausmes ilguma un smaguma pakāpes pēcdzemdību periodā. Ziņots par uzbudinājumu, hipertoniju, hipotoniju, trīci, miegainību, respiratorajiem traucējumiem un barošanās traucējumiem. Tādēļ jaundzimušie ir rūpīgi jānovēro. Xeplion grūtniecības laikā drīkst lietot vien tad, ja tas ir absolūti nepieciešams.

Barošana ar krūti

Paliperidons cilvēka pienā izdalās tādā daudzumā, ka var ietekmēt ar krūti barotu bērnu, ja sieviete, kas baro bērnu ar krūti, saņem paliperidona terapeitiskas devas. Xeplion nedrīkst lietot, barojot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Neklīniskajos pētījumos būtiska ietekme netika konstatēta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Paliperidons var nedaudz vai mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo tas var ietekmēt nervu sistēmu un redzi, izraisot nomierinošu efektu, miegainību, sinkopi un neskaidru redzi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpēc pacientiem ir jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, līdz būs zināma katra pacienta individuālā jutība pret Xeplion.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ziņojumos no klīniskajiem pētījumiem visbiežāk minētās nevēlamās blakusparādības bija bezmiegs, galvassāpes, trauksme, augšējo elpceļu infekcija, reakcija injekcijas vietā, parkinsonisms, ķermeņa masas palielināšanās, akatīzija, uzbudinājums, sedācija/miegainība, slikta dūša, aizcietējums, reibonis, muskuļu un kaulu sāpes, tahikardija, trīce, vēdersāpes, vemšana, caureja, nespēks un distonija. No šīm blakusparādībām akatīzija un sedācija/miegainība acīmredzot ir atkarīgas no devas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk tekstā uzskaitītas visas paliperidona lietošanas laikā ziņotās nevēlamās blakusparādības, iedalot tās biežuma grupās atbilstoši paliperidona palmitāta klīnisko pētījumu rezultātiem. Klasifikācijā izmantoti šādi termini un sastopamības grupas: *ļoti bieži* (≥ 1/10), *bieži* (≥ 1/100 līdz < 1/10), *retāk* (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), *reti* (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), *ļoti reti* (< 1/10 000) un *nav zināmi* (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēma	**Nevēlamas blakusparādības**				
	Sastopamība				
	Ļoti bieži	**Bieži**	**Retāk**	**Reti**	**Nav zināmi**[a]
Infekcijas un infestācijas		augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija, gripa	pneimonija, bronhīts, elpceļu infekcija, sinusīts, cistīts, auss infekcija, tonsilīts, onihomikoze, celulīts, zemādas abscess	acs infekcija, akarodermatīts	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			samazināts leikocītu skaits, anēmija	neitropēnija, trombocitopēnija, palielināts eozinofilo leikocītu skaits	agranulocitoze
Imūnās sistēmas traucējumi			paaugstināta jutība		anafilaktiskā reakcija
Endokrīnās sistēmas traucējumi		hiperprolaktinē-mija[b]		neatbilstoša antidurētiskā hormona sekrēcija, glikoze urīnā	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		hiperglikēmija, ķermeņa masas pieaugums, ķermeņa masas samazināšanās, samazināta ēstgriba	cukura diabēts[d], hiperinsulinēmija, pastiprināta ēstgriba, anoreksija, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs	diabētiskā ketoacidoze, hipoglikēmija, polidipsija	ūdens intoksikācija
Psihiskie traucējumi	bezmiegs[e]	uzbudinājums, depresija, trauksme	miega traucējumi, mānija, samazināta dzimumtieksme, nervozitāte, nakts murgi	katatonija, apjukuma stāvoklis, somnambulisms, notrulināts afekts, anorgasmija	ar miegu saistīts ēšanas traucējums

Nervu sistēmas traucējumi		parkinsonisms[c], akatīzija[c], sedācija/ miegainība, distonija[c], reibonis, diskinēzija[c], trīce, galvassāpes	tardīvā diskinēzija, sinkope, psihomotorā hiperaktivitāte, posturāls reibonis, uzmanības traucējumi, dizartrija, disgeizija, hipoestēzija, parestēzija	ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms, cerebrāla išēmija, nereaģēšana pret kairinātājiem, samaņas zudums, pazeminināts apziņas līmenis, krampji[e], līdzsvara traucējumi, patoloģiska koordinācija, smadzenīšu bojājumu izraisīta galvas trīce	diabētiska koma
Acu bojājumi			neskaidra redze, konjunktivīts, sausā acs	glaukoma, acu kustību traucējumi, acu grozīšanās, fotofobija, pastiprināta asarošana, acu hiperēmija	intraoperatīvais kustīgas varavīksnenes sindroms
Ausu un labirinta bojājumi			vertigo, džinkstēšana ausīs, ausu sāpes		
Sirds funkcijas traucējumi		tahikardija	atrioventrikulārā blokāde, impulsu pārvades traucējumi, pagarināts QT intervāls elektrokardio-grammā, posturālas ortostatiskas tahikardijas sindroms, bradikardija, patoloģiskas izmaiņas elektrokardio-grammā, sirdsklauves	priekškambaru mirgošana, sinusa aritmija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		hipertensija	hipotensija, ortostatiska hipotensija	plaušu embolija, vēnu tromboze, pietvīkums	išēmija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		klepus, aizlikts deguns	aizdusa, faringolaringeālas sāpes, deguna asiņošana	miega apnojas sindroms, sastrēgums plaušās, sastrēgums elpceļos, trokšņi plaušās, sēkšana	hiperventilācija, aspirācijas pneimonija, disfonija

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		sāpes vēderā, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, caureja, dispepsija, zobu sāpes	diskomforta sajūta vēderā, gastroenterīts, disfāgija, sausa mute, meteorisms	Pankreatīts, zarnu nosprostojums, pietūkusi mēle, fēču nesaturēšana, fekaloma, heilīts	ileuss
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		paaugstināts transamināžu līmenis	paaugstināts gamma-glutamiltransfe-rāzes līmenis, paaugstināts aknu enzīmu līmenis		dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi			nātrene, nieze, izsitumi, alopēcija, ekzēma, sausa āda, eritēma, pinnes	zāļu izraisīti izsitumi, hiperkeratoze, seborejisks dermatīts, blaugznas	Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze, angioedēma, ādas krāsas maiņa
Skeleta-muskuļu sistēmas, saistaudu un kaulu bojājumi		muskuļu un kaulu sāpes, sāpes mugurā, artralģija	paaugstināts kreatīnfosfo-kināzes līmenis asinīs, muskuļu spazmas, locītavu stīvums, muskuļu vājums	rabdomiolīze, locītavu pietūkums,	patoloģiska poza
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			urīna nesaturēšana, polakiūrija, dizūrija	urīna aizture	
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā					jaundzimušā zāļu abstinences sindroms (skatīt 4.6. apakš-punktu)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		amenoreja	erektilā disfunkcija, ejakulācijas traucējumi, menstruāciju traucējumi[e], ginekomastija, galaktoreja, dzimumdis-funkcija, sāpes krūšu dziedzeros	priapisms, diskomforts krūšu dziedzeros, krūšu dziedzeru uzbriešana, krūšu dziedzeru palielināšanās, izdalījumi no maksts	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		drudzis, astēnija, nespēks, reakcija injekcijas vietā	sejas tūska, tūska[e], paaugstināta ķermeņa temperatūra, patoloģiska gaita, sāpes krūškurvī, diskomforts krūškurvī, savārgums, sacietējums	hipotermija, drebuļi, slāpes, zāļu abstinences sindroms, abscess injekcijas vietā, celulīts injekcijas vietā, cista injekcijas vietā, hematoma injekcijas vietā	pazemināta ķermeņa temperatūra, nekroze injekcijas vietā, čūla injekcijas vietā

Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			krišana		

[a] Nevēlamo blakusparādību biežums ir definēts kā "nav zināmi", jo tās nav novērotas paliperidona palmitāta klīniskajos pētījumos. Informācija par tām ir iegūta vai nu no pēcreģistrācijas periodā saņemtajiem spontānajiem ziņojumiem, un to biežums nav nosakāms, vai arī no jebkuru risperidona zāļu formu vai paliperidona perorālo zāļu formu klīnisko pētījumu datiem un/vai pēcreģistrācijas ziņojumiem.

[b] Skatīt tālāk, "Hiperprolaktinēmija".

[c] Skatīt tālāk, "Ekstrapiramidālie simptomi".

[d] Ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos par cukura diabētu ziņots 0,32% Xeplion lietotāju un 0,39% pacientu placebo grupā. Kopējais rašanās biežums visos klīniskos pētījumos bija 0,65% visu Xeplion lietojušo pacientu.

[e] **Bezmiegs ietver**: bezmiegu miega sākumposmā, bezmiegu miega vidusposmā; **Krampji ietver**: *grand mal* lēkmes. **Tūska ietver:** ģeneralizētu tūsku, perifēru tūsku, stingro tūsku. **Menstruālie traucējumi ietver:** menstruāciju kavēšanos, neregulāras menstruācijas, oligomenoreju.

Nevēlamās blakusparādības, kas radušās risperidona zāļu formu lietošanas laikā

Paliperidons ir risperidona aktīvais metabolīts, tādēļ šo savienojumu (gan perorālo, gan injicējamo zāļu formu) blakusparādību profils ir attiecināms uz abām aktīvajām vielām.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Anafilaktiska reakcija
Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kas agrāk ir panesuši perorāli lietotu risperidonu vai paliperidonu, retos gadījumos pēc Xeplion injekcijas ir aprakstīta anafilaktiska reakcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Reakcijas injekcijas vietā
Ziņojumos visbiežāk minētā nevēlamā reakcija injekcijas vietā bija sāpes. Vairākumā gadījumā šī reakcija bija viegla līdz mēreni smaga. Saskaņā ar indivīdu vērtējumu par sāpēm injekcijas vietā, kas tika pamatotas ar vizuālo analogo skalu, laika gaitā visos Xeplion 2. un 3. fāzes pētījumos tās kļuva retākas un mazāk intensīvas. Injekcijas deltveida muskulī tika uztvertas kā nedaudz sāpīgākas par attiecīgajām injekcijām gūžas muskulī. Citas reakcijas injekcijas vietā bija lielākoties vieglas, piemēram, sacietējums injekcijas vietā (bieži), nieze (retāk) un mezgli (reti).

Ekstrapiramidālie simptomi (EPS)
EPS apvienotajā analīzē tika iekļautas tādas parādības kā parkinsonisms (arī siekalu hipersekrēcija, skeleta muskuļu stīvums, parkinsonisms, siekalošanās, saraustītas kustības, bradikinēzija, hipokinēzija, maskas veida seja, muskuļu stīvums, akinēzija, pakauša muskuļu stīvums, muskuļu stīvums, parkinsoniska gaita, patoloģisks glabelārais reflekss un parkinsoniska trīce miera stāvoklī, akatīzija (ietver akatīziju, nemieru, hiperkinēziju un nemierīgo kāju sindromu), diskinēzija (diskinēzija, muskuļu raustīšanās, horeoatetoze, atetoze un mioklonija), distonija (ietver distoniju, hipertoniju, kakla izliekšanos, gribai nepakļautas muskuļu kontrakcijas, muskuļu kontraktūras, blefarospazmas, acu valbīšanos, mēles paralīzi, sejas muskuļu spazmas, balsenes spazmas, miotoniju, opistotonusu, mutes un rīkles spazmas, pleirototonusu, mēles spazmas un trizmu) un trīce. Jāatzīmē, ka ir iekļauts plašāks simptomu spektrs, un nav obligāti, ka šie simptomi ir ekstrapiramidālas izcelsmes.

Ķermeņa masas pieaugums
Pētījumā, kas ilga 13 nedēļas, ar 150 mg sākšanas devu indivīdiem ar patoloģisku ķermeņa masas palielināšanos par ≥ 7% konstatēja saistību ar devu, sastopamības biežums placebo grupā tas bija 5%, salīdzinot ar 6%, 8% un 13% attiecīgi Xeplion 25 mg, 100 mg un 150 mg grupās.

Pētījumā par recidīvu novēršanu ilgstošā laika periodā 33 -nedēļu atklātajā pārejas/uzturošajā periodā 12% ar Xeplion ārstēto indivīdu sasniedza šo kritēriju (ķermeņa masas pieaugums par ≥ 7% no dubultnepārredzamās fāzes līdz mērķim); laikā no atklātās fāzes sākotnējiem radītājiem ķermeņa masa izmainījās vidēji (SN) par +0,7 (4,79) kg.

Hiperprolaktinēmija
Klīniskajos pētījumos prolaktīna līmeņa serumā mediānas paaugstināšanās tika konstatēta abu dzimumu pacientiem, kas saņēma Xeplion. Spriežot pēc ziņojumiem, nevēlamas blakusparādības, kas varētu liecināt par prolaktīna līmeņa paaugstināšanos (piemēram, amenoreja, galaktoreja, menstruālā cikla traucējumi, ginekomastija) tika konstatētas kopumā < 1% indivīdu.

Grupas efekti

Lietojot antipsihotiskos līdzekļus, ir iespējama QT pagarināšanās, kambaru aritmijas (kambaru fibrilācija, kambaru tahikardija), pēkšņa neizskaidrojama nāve, sirds apstāšanās un *Torsades de pointes*.

Ziņojumos par antipsihotiskajām zālēm minēti venozās trombembolijas (tostarp plaušu embolijas) gadījumi, kā arī dziļo vēnu trombozes gadījumi (sastopamība nav zināma).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Kopumā sagaidāmās pazīmes un simptomi ir pastiprinātas paliperidona farmakoloģiskās iedarbības zināmās izpausmes, t.i, miegainība un nomierinošs efekts, tahikardija un hipotensija, QT pagarināšanās un ekstrapiramidāli simptomi. *Torsades de pointes* un kambaru fibrilācija minēta ziņojumos par paliperidona perorālās formas pārdozēšanu. Akūtas pārdozēšanas gadījumā jāpārbauda, vai simptomus nav izraisījušas vairākas zāles reizē.

Ārstēšana

Lemjot par nepieciešamo ārstēšanu un vērtējot atveseļošanos, jāņem vērā šo zāļu pagarinātā iedarbība un paliperidona ilgais eliminācijas pusperiods. Specifiska paliperidona antidota nav. Ir jāizvēlas vispārēji stāvokļa uzlabošanas pasākumi. Nodrošiniet un uzturiet elpceļu caurlaidību, kā arī adekvātu oksigenāciju un ventilāciju.

Nekavējoties ir jāsāk kardiovaskulārā pārraudzība, tostarp nepārtraukta elektrokardiogrāfiskā monitorēšana, lai diagnosticētu iespējamu aritmiju. Hipotensija un cirkulatorais kolapss jāārstē ar atbilstošiem līdzekļiem, piemēram, intravenozām šķidruma infūzijām un/vai simpatomimētiskiem līdzekļiem. Ja attīstās smagi ekstrapiramidāli simptomi, jāievada antiholīnerģiski līdzekļi. Rūpīga uzraudzība un monitorēšana jāturpina, līdz pacients atveseļojas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiski līdzekļi, citi antipsihotiski līdzekļi, ATĶ kods: N05AX13

Xeplion satur (+)- un (-)-paliperidona racēmisko maisījumu.

Darbības mehānisms

Paliperidons selektīvi bloķē monoamīnu iedarbību, un tā farmakoloģiskās īpašības atšķiras no tradicionālo neiroleptisko līdzekļu īpašībām. Paliperidons cieši saistās ar serotonīnerģiskajiem 5-HT2 un dopamīnerģiskajiem D2 receptoriem. Paliperidons tāpat bloķē alfa-1 adrenerģiskos receptorus un nedaudz mazāk H1 histamīnerģiskos un alfa-2 adrenerģiskos receptorus. (+)- un (-)-paliperidona enantiomēru farmakoloģiskā aktivitāte ir analoģiska gan kvalitatīvi, gan kvantitatīvi.

Paliperidons nesaistās ar holīnerģiskajiem receptoriem. Lai gan paliperidons ir spēcīgs D2 antagonists, kas, kā uzskata, mazina šizofrēnijas pozitīvos simptomus, tas neizraisa tik izteiktu katalepsiju un mazāk kā tradicionālie neiroleptiķi ietekmē motorās funkcijas. Dominējošais centrālais serotonīna antagonisms var mazināt paliperidona tendenci izraisīt ekstrapiramidālas blakusparādības.

Klīniskā efektivitāte

Šizofrēnijas akūta ārstēšana
Xeplion efektivitāte šizofrēnijas akūtai ārstēšanai tika konstatēta četros īsos (viens 9 nedēļu un trīs 13 nedēļu) dubultmaskētos, nejaušinātos, placebo kontrolētos fiksētas devas pētījumos par iedarbību uz stacionētiem pieaugušiem pacientiem ar akūtu recidīvu, kas atbilda DSM-IV šizofrēnijas kritērijiem. Xeplion fiksētās devas šajos pētījumos tika ievadītas 1., 8. un 36. dienā (9 nedēļu pētījumā) un vēl viena deva – 64. dienā (13 nedēļu pētījumos). Akūti ārstējot šizofrēniju ar Xeplion, papildu antipsihotisko līdzekļu perorāla lietošana nebija nepieciešana. Primārais efektivitātes mērķis tika definēts kā pozitīvo un negatīvo sindromu skalas (*Positive and Negative Syndrome Scale* – PANSS) kopējā punktu skaita samazināšanās, kā redzams tabulā tālāk tekstā. PANSS ir validēta vairāku kritēriju sistēma, balstīta uz pieciem faktoriem, kas ļauj izvērtēt pozitīvos simptomus, negatīvos simptomus, dezorganizētas domas, nekontrolētu naidu/satraukumu un trauksmi/depresiju. Funkcionēšana tika izvērtēta, izmantojot personiskā un sociālā snieguma (*Personal and Social Performance* – PSP) skalu. PSP ir validēta, klīnicistiem paredzēta skala, kas ļauj novērtēt personisko un sociālo funkcionēšanu četrās jomās: sabiedriski derīgas aktivitātes (darbs un mācības), personiskās un sociālās attiecības, rūpes par sevi, kā arī traucējoša un agresīva uzvedība.

13 nedēļu pētījumā (n = 636) Xeplion trīs fiksētas devas (150 mg sākšanas injekcija deltveida muskulī, kam sekoja 3 gūžas vai deltveida muskulī ievadītas devas: vai nu 25 mg/4 nedēļas, 100 mg/4 nedēļas, vai arī 150 mg/4 nedēļas) tika salīdzinātas ar placebo, un visas trīs Xeplion devas pārspēja placebo spējā uzlabot PANSS kopējo punktu summu. Šajā pētījumā gan 100 mg/4 nedēļas, gan 150 mg/4 nedēļas grupas bija statistiski pārākas par placebo PSP punktu summas uzlabošanā, taču grupā 25 mg/4 nedēļas šādi rezultāti netika sasniegti. Šie rezultāti apstiprina efektivitāti visu terapijas laiku, kā arī PANSS uzlabošanos, un tika konstatēti jau 4. dienā, taču būtiskas atšķirības 25 mg un 150 mg Xeplion grupās tika sasniegtas līdz 8. dienai.

Pārējo pētījumu rezultāti statistiski nozīmīgi nosvērās par labu Xeplion, izņemot 50 mg devu vienā pētījumā (skatīt tabulu tālāk tekstā).

Šizofrēnijas pozitīvo un negatīvo sindromu skalas (PANSS) kopējais punktu skaits – izmaiņas no sākotnējiem rādītājiem līdz mērķim – LOCF pētījumiem R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 un R092670-PSY-3007: primārās efektivitātes analīzes kopums					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*		n = 155		n = 161	n = 160
Sākotnējie rādītāji vidēji (SN)	n = 160 86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Izmaiņas vidēji (SN)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)		-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P vērtība (salīdzinot ar placebo)	--	0,034	--	< 0,001	< 0,001

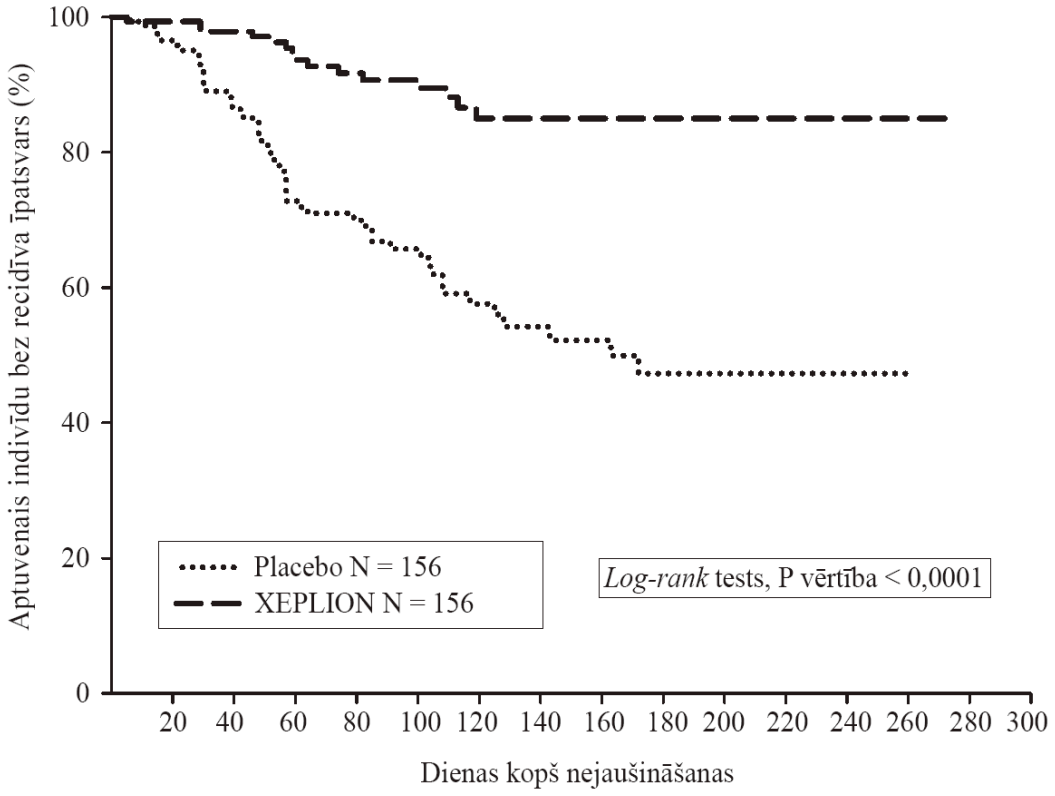
R092670-PSY-3003 Sākotnējie rādītāji vidēji (SN) Izmaiņas vidēji (SN) P vērtība (salīdzinot ar placebo)	n = 132 92,4 (12,55) -4,1 (21,01) --	--	n = 93 89,9 (10,78) -7,9 (18,71) 0,193	n = 94 90,1 (11,66) -11,0 (19,06) 0,019	n = 30 92,2 (11,72) -5,5 (19,78) --
R092670-PSY-3004 Sākotnējie rādītāji vidēji (SN) Izmaiņas vidēji (SN) P vērtība (salīdzinot ar 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	--
R092670-SCH-201 Sākotnējie rādītāji vidēji (SN) Izmaiņas vidēji (SN) P vērtība (salīdzinot ar 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	--

* Pētījumā R092670-PSY-3007 visiem indivīdiem Xeplion terapijas grupā 150 mg sākšanas deva tika ievadīta 1. dienā, pēc tam ievadot ordinētās devas.

Piezīme. Punktu summas negatīvas izmaiņas liecina par uzlabošanos.

Simptomu kontroles uzturēšana un šizofrēnijas recidīva aizkavēšana

Xeplion spēja nodrošināt šizofrēnijas simptomātisku kontroli, kā arī aizkavēt šīs slimības recidīvu, tika noteikta ilgstošā dubultmaskētā, placebo kontrolētā elastīgas devas pētījumā, apsekojot 849 gados jaunākus pieaugušus pacientus, kas atbilda šizofrēnijas DSM-IV kritērijiem. Šajā pētījumā ietilpa 33 nedēļas ilga atklāta akūtas ārstēšanas un stabilizācijas fāze, nejaušināta un dubultmaskēta placebo kontrolēta fāze, lai novērotu recidīvu attīstību, un 52 nedēļas garš atklāts pagarinājuma periods. Šajā pētījumā tika izmantotas Xeplion 25, 50, 75 un 100 mg devas, ko ievadīja reizi mēnesī; 75 mg devas tika izmantotas tikai 52 nedēļas ilgušajā atklātajā pētījuma pagarinājumā. Indivīdi sākumā, 9 nedēļu pārejas periodā, saņēma Xeplion elastīgas devas (25-100 mg), kam sekoja 24 nedēļas garš uzturošais periods, kad pētījuma dalībniekiem nepieciešamais PANSS punktu skaits bija ≤ 75. Devu pielāgošana tika pieļauta tikai uzturēšanas perioda pirmajās 12 nedēļās. Visi 410 stabilizētie pacienti pētījuma dažāda garuma dubultmaskētajā fāzē pēc nejaušināšanas principa bija iedalīti vai nu Xeplion (vidējais ilgums – 171 diena [no 1 dienas līdz 407 dienām]), vai placebo (vidējais ilgums – 105 dienas [no 8 dienām līdz 441 dienai]) grupā līdz kārtējam šizofrēnijas simptomu recidīvam. Efektivitātes dēļ pētījums tika pārtraukts agri, jo, kā tika konstatēts, pacientiem, kas tika ārstēti ar Xeplion, recidīvs iestājās ievērojami vēlāk ($p < 0,0001$, 1. attēls) nekā tiem pacientiem, kas saņēma placebo (riska attiecība = 4,32; 95% TI: 2,4-7,7).



1. attēls. *Kaplan-Meier* līkne: laiks līdz recidīvam – Starpposma analīze (Ārstēšanas nodoma starpposma analīžu kopums)

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Xeplion visās ar šizofrēniju slimās pediatriskās populācijas apakšgrupās. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija un izkliede

Paliperidona palmitāts ir paliperidona prekursors palmitāta estera formā. Tā kā savienojums ir izteikti mazšķīstošs ūdenī, paliperidona palmitāts pēc intramuskulāras injekcijas šķīst ļoti lēni, līdz tiek hidrolizēts līdz paliperidonam un absorbēts sistēmiskajā cirkulācijā. Pēc vienas intramuskulāri ievadītas devas paliperidona koncentrācija plazmā pakāpeniski pieaug, līdz sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā, T_{max} vidēji saglabājoties 13 dienas. Aktīvās vielas izdalīšanās sākas jau 1. dienā un ilgst vismaz 4 mēnešus.

Pēc vienas intramuskulāras injekcijas (25-150 mg) deltveida muskulī C_{max} vidēji bija par 28% augstāka, salīdzinot ar rezultātu pēc injekcijas gūžas muskulī. Divas sākotnējās intramuskulārās injekcijas deltveida muskulī – 150 mg 1. dienā un 100 mg 8. dienā – palīdz strauji sasniegt terapeitisko koncentrāciju. Xeplion izdalīšanās profils un devu režīms ļauj sasniegt stabilu terapeitisku koncentrāciju. Paliperidona kopējā iedarbība pēc Xeplion ievadīšanas bija tieši proporcionāla 25-150 mg devu intervālā, bet C_{max} devām, kas pārsniedza 50 mg, tā bija mazāk proporcionāla. Līdzsvara stāvokļa maksimuma attiecība pret ieplaku Xeplion 100 mg devai bija vidēji 1,8 pēc ievadīšanas gūžas muskulī un 2,2 pēc ievadīšanas deltveida muskulī. Paliperidona acīm redzamā pusperioda mediāna pēc Xeplion 25-150 mg devu ievadīšanas bija vismaz 25-49 dienas.

Paliperidona palmitāta absolūtā bioloģiskā pieejamība pēc Xeplion ievadīšanas ir 100%.

Pēc paliperidona palmitāta ievadīšanas paliperidona (+) un (-) enantiomēri pārvēršas no viena otrā, līdz AUC attiecība (+) pret (-) ir apmēram 1,6-1,8.

Ar plazmas proteīniem saistās 74% racēmiskā paliperidona.

Biotransformācija un eliminācija

Nedēļu pēc vienas 1 mg tūlītējas iedarbības ^{14}C paliperidona devas perorālas lietošanas 59% tika neizmainītā veidā izvadīti ar urīnu, liecinot, ka paliperidons netiek plaši metabolizēts aknās. Apmēram 80% no ievadītās radioaktīvās vielas devas tika atgūti ar urīnu, bet 11% – ar izkārnījumiem. Ir identificēti četri metabolisma ceļi *in vivo*, katrā no tiem tiek metabolizēts ne vairāk par 6,5% devas: dealkilācija, hidroksilācija, dehidrogenācija un benzizoksazola šķelšana. Lai gan pētījumi *in vitro* ir norādījuši uz CYP2D6 un CYP3A4 iesaisti paliperidona metabolismā, nav iegūti pierādījumi *in vivo*, ka šie izozīmi būtu ļoti nozīmīgi paliperidona metabolismā. Populāciju farmakokinētikas analīzes neuzrāda būtisku atšķirību paliperidona acīm redzamajā klīrensā neatkarīgi no tā, vai paliperidons tika perorāli ievadīts CYP2D6 intensīviem vai vājiem metabolizētājiem. *In vitro* pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām uzrādīja, ka paliperidons būtiski neinhibē citohroma P450 izozīmu (ieskaitot CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 un CYP3A5) metabolizēto zāļu metabolismu.

In vitro pētījumi uzrādījuši, ka paliperidons ir P-gp substrāts un vājš P-gp inhibitors lielām koncentrācijām. Nekādu *in vivo* datu nav, un klīniskā nozīme nav zināma.

Ilgstošas darbības paliperidona palmitāta injekcija salīdzinājumā ar paliperidona ilgstošas darbības perorālo formu

Xeplion izstrādāts, lai vienu mēnesi nodrošinātu paliperidonu, savukārt paliperidona ilgstošas darbības perorālā forma tiek ievadīta katru dienu. Xeplion (150 mg/100 mg deltveida muskulī 1. dienā/8. dienā) sākšanas režīms tika izstrādāts, lai terapijas sākumā strauji sasniegtu paliperidona līdzsvara koncentrāciju, papildus neizmantojot paliperidona perorālo formu.

Kopumā terapijas sākumā Xeplion līmenis plazmā atbilda paliperidona 6-12 mg ilgstošas darbības tablešu lietošanā konstatētajai iedarbībai. Xeplion izmantošana sākšanas režīmā ļauj pacientiem saglabāt šo 6-12 mg perorālā ilgstošas darbības paliperidona nodrošināto iedarbības logu arī dienās tieši pirms ievadīšanas (8. dienā un 36. dienā), kad zāļu koncentrācija serumā ir vismazākā. Tā kā šo zāļu farmakokinētiskā profila vidējie rādītāji atšķiras, to farmakokinētiskās īpašības jāsalīdzina piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

Paliperidons netiek plaši metabolizēts aknās. Lai gan Xeplion iedarbība uz pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta, pacientiem ar viegliem vai mēreni smagiem aknu darbības traucējumiem devu pielāgot nav nepieciešams. Pētījumā par paliperidona perorālās formas iedarbību uz pacientiem ar mēreni smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* B klase) brīvā paliperidona koncentrācija plazmā bija līdzīga veseliem indivīdiem konstatētajai. Paliperidona iedarbība uz pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

Nieru darbības traucējumi

Tas, kas notiek ar vienu perorāli ievadāmu 3 mg ilgstošas darbības tableti, tika pētīts, apsekojot indivīdus ar atšķirīgu nieru darbības intensitāti. Paliperidona eliminācija mazinājās, samazinoties aprēķinātajam kreatinīna klīrensam. Paliperidona kopējais klīrenss indivīdiem ar pavājinātu nieru funkciju samazinājās par vidēji 32% vieglu (CrCl = 50 līdz < 80 ml/min.), 64% mēreni smagu (CrCl = 30 līdz < 50 ml/min.) un 71% smagu (CrCl = 10 līdz < 30 ml/min.) nieru darbības traucējumu gadījumā, līdz ar to zāļu iedarbība (AUC_{inf}) vidēji palielinājās attiecīgi 1,5; 2,6 un 4,8 reizes, salīdzinot ar veseliem indivīdiem. Ņemot vērā ierobežotu novērojumu skaitu par Xeplion iedarbību uz

indivīdiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, kā arī farmakokinētiskās simulācijas, ieteicams izmantot samazinātu devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti nesniedz pierādījumus tam, ka pastāv ar vecumu saistītas farmakokinētikas atšķirības.

Ķermeņa masas indekss (ĶMI)/ķermeņa masa

Paliperidona palmitāta farmakokinētiskie pētījumi uzrādījuši, ka pacientiem ar lieku ķermeņa masu vai aptaukošanos paliperidona koncentrācija plazmā ir nedaudz zemāka (10-20%) nekā pacientiem ar normālu ķermeņa masu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rase

Paliperidona perorālās formas pētījumu grupu farmakokinētikas analīze neuzrādīja faktus, kas liecinātu par no rases atkarīgām atšķirībām paliperidona farmakokinētikā pēc Xeplion ievadīšanas.

Dzimums

Klīniski nozīmīgas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm netika konstatētas.

Smēķēšanas ieradumi

Ņemot vērā *in vitro* pētījumus, kur tika izmantoti cilvēka aknu enzīmi, paliperidons nav CYP1A2 substrāts; tāpēc smēķēšanai nevajadzētu ietekmēt paliperidona farmakokinētiku. Smēķēšanas ietekme uz paliperidona farmakokinētiku, ja tiek lietots Xeplion, nav pētīta. Grupu farmakokinētikas pētījums, kur tika izmantoti dati par paliperidona perorālās formas ilgstošas darbības tabletēm, uzrādīja, ka paliperidona iedarbība uz smēķētājiem ir nedaudz vieglāka nekā uz nesmēķētājiem. Atšķirība, visticamāk, nav klīniski nozīmīga.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Intramuskulāri ievadīta paliperidona palmitāta (vienam mēnesim paredzētās zāļu formas) un perorāli ievadīta paliperidona atkārtotu devu toksicitātes pētījumi žurkām un suņiem uzrādīja galvenokārt farmakoloģiskas izpausmes, piemēram, nomierinošu efektu un prolaktīna mediētu iedarbību uz krūts dziedzeriem un ģenitālijām. Dzīvniekiem, kam tika ievadīts paliperidona palmitāts, intramuskulārās injekcijas vietā attīstījās iekaisuma reakcija. Dažos gadījumos dzīvniekiem veidojās abscesi.

Žurku reproduktivitātes pētījumos par risperidona perorālās formas iedarbību, kas žurku un cilvēku organismā tiek plaši metabolizēta par paliperidonu, tika konstatēta nevēlama iedarbība uz mazuļu masu dzimšanas brīdī un to izdzīvošanu. Grūsnām žurkām, kam intramuskulāri tika ievadītas paliperidona palmitāta devas, ieskaitot augstāko devu (160 mg/kg/dienā), kas 4,1 reizi pārsniedz maksimālās cilvēkiem ieteicamās devas (150 mg) iedarbības līmeni, embriotoksicitāte un malformācijas netika konstatētas. Citi dopamīna antagonisti, ja tika ievadīti grūsniem dzīvniekiem, negatīvi ietekmēja mazuļu spēju mācīties, kā arī to motoro attīstību.

Paliperidona palmitāts un paliperidons nav genotoksiski. Risperidona perorālas kancerogenitātes pētījumos žurkām un pelēm tika konstatēts hipofīzes adenomu (pelēm), aizkuņģa dziedzera endokrīno šūnu adenomu (žurkām) un krūts dziedzeru adenomu (abām sugām) gadījumu skaita pieaugums. Intramuskulāri injicēta paliperidona palmitāta kancerogēnais potenciāls tika vērtēts žurkām. Žurku mātītēm, kas saņēma 10, 30 un 60 mg/kg/mēnesī, tika konstatēts statistiski būtisks krūts dziedzera adenokarcinomas gadījumu pieaugums. Žurku tēviņiem, kas saņēma 30 un 60 mg/kg/mēnesī, kas attiecīgi 1,2 un 2,2 reizes pārsniedz maksimālās cilvēkiem ieteicamās devas (150 mg) iedarbības līmeni, statistiski nozīmīgi pieauga krūts dziedzera adenomas un karcinomas gadījumu skaits. Šie

audzēji var būt saistīti ar ieilgušu dopamīna D2 antagonismu un hiperprolaktinēmiju. Šo ar audzējiem saistīto grauzējiem konstatēto problēmu nozīme, vērtējot risku cilvēkam, nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Polisorbāts 20
Polietilēnglikols 4000
Citronskābes monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāts, bezūdens
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidroksīds (pH koriģēšanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

100 mg
1 ml suspensijas pilnšļircē (cikliskais olefīna kopolimērs) ar plunžera tipa aizbāzni, atduri un smailes uzgali (bromobutila gumija) ar 22G 1½ collu drošības adatu (0,72 mm x 38,1 mm) un 23G 1 collas drošības adatu (0,64 mm x 25,4 mm).

150 mg
1,5 ml suspensijas pilnšļircē (cikliskais olefīna kopolimērs) ar plunžera tipa aizbāzni, atduri un smailes uzgali (bromobutila gumija) ar 22G 1½ collu drošības adatu (0,72 mm x 38,1 mm) un 23G 1 collas drošības adatu (0,64 mm x 25,4 mm).

Iepakojumu izmēri:
iepakojumā ir 1 pilnšļirce un 2 adatas.

Iepakojums ārstēšanas sākšanai
Katrā iepakojumā ir 1 Xeplion 150 mg iepakojums un 1 Xeplion 100 mg iepakojums.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/672/006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 4. marts.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 16. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu/.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xeplion 25 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām
paliperidonum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu daudzumā, kas atbilst 25 mg paliperidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 20, polietilēnglikols 4000, citronskābes monohidrāts, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošas darbības suspensija injekcijām.
1 pilnšļirce ar 0,25 ml
2 adatas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Ievadīšanai intramuskulāri

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/672/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

xeplion 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Xeplion 25 mg injekcijām
paliperidonum
i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

25 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xeplion 50 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām
paliperidonum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu daudzumā, kas atbilst 50 mg paliperidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 20, polietilēnglikols 4000, citronskābes monohidrāts, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošas darbības suspensija injekcijām.
1 pilnšļirce ar 0,5 ml
2 adatas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Ievadīšanai intramuskulāri

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/672/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

xeplion 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Xeplion 50 mg injekcijām
paliperidonum
i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

50 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xeplion 75 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām
paliperidonum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu daudzumā, kas atbilst 75 mg paliperidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 20, polietilēnglikols 4000, citronskābes monohidrāts, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošas darbības suspensija injekcijām.
1 pilnšļirce ar 0,75 ml
2 adatas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Ievadīšanai intramuskulāri

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/672/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

xeplion 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Xeplion 75 mg injekcijām
paliperidonum
i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

75 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xeplion 100 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām
paliperidonum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu daudzumā, kas atbilst 100 mg paliperidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 20, polietilēnglikols 4000, citronskābes monohidrāts, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošas darbības suspensija injekcijām.
1 pilnšļirce ar 1 ml
2 adatas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Ievadīšanai intramuskulāri

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/672/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

xeplion 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Xeplion 100 mg injekcijām
paliperidonum
i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xeplion 150 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām
paliperidonum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu daudzumā, kas atbilst 150 mg paliperidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 20, polietilēnglikols 4000, citronskābes monohidrāts, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošas darbības suspensija injekcijām.
1 pilnšļirce ar 1,5 ml
2 adatas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Ievadīšanai intramuskulāri

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/672/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

xeplion 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Xeplion 150 mg injekcijām
paliperidonum
i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

150 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
IEPAKOJUMS TERAPIJAS SĀKŠANAI
ĀRĒJĀ ETIĶETE (AR ZILO RĀMI)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xeplion 150 mg
Xeplion 100 mg
ilgstošas darbības suspensija injekcijām
paliperidonum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Xeplion 150 mg: katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu daudzumā, kas atbilst 150 mg paliperidona.
Xeplion 100 mg: katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu daudzumā, kas atbilst 100 mg paliperidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 20, polietilēnglikols 4000, citronskābes monohidrāts, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošas darbības suspensija injekcijām.
Iepakojums terapijas sākšanai
Katrā iepakojumā ir 2 pilnšļirces:
1 pilnšļirce (1,5 ml) ar 150 mg paliperidona un 2 adatas
1 pilnšļirce (1 ml) ar 100 mg paliperidona un 2 adatas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Ievadīšanai intramuskulāri

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/672/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

xeplion 150 mg
xeplion 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA (150 mg PILNŠĻIRCE, ĀRSTĒŠANAS IESĀKŠANAS IEPAKOJUMA SASTĀVDAĻA – BEZ ZILĀ RĀMJA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xeplion 150 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām
paliperidonum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu daudzumā, kas atbilst 150 mg paliperidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 20, polietilēnglikols 4000, citronskābes monohidrāts, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošas darbības suspensija injekcijām.
1. diena
1 pilnšļirce ar 1,5 ml
2 adatas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Ievadīšanai intramuskulāri

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/672/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

xeplion 150 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA (100 mg PILNŠĻIRCE, ĀRSTĒŠANAS IESĀKŠANAS IEPAKOJUMA SASTĀVDAĻA – BEZ ZILĀ RĀMJA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xeplion 100 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām
paliperidonum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu daudzumā, kas atbilst 100 mg paliperidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 20, polietilēnglikols 4000, citronskābes monohidrāts, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošas darbības suspensija injekcijām.
8. diena
1 pilnšļirce ar 1 ml
2 adatas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Ievadīšanai intramuskulāri

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/672/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

xeplion 100 mg

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Xeplion 25 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām
Xeplion 50 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām
Xeplion 75 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām
Xeplion 100 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām
Xeplion 150 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām

paliperidonum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt
1. Kas ir Xeplion un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Xeplion lietošanas
3. Kā lietot Xeplion
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Xeplion
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Xeplion un kādam nolūkam to lieto

Xeplion satur aktīvo vielu paliperidonu, kas pieder pie antipsihotisko zāļu grupas, un to izmanto kā balstterapijas līdzekli šizofrēnijas simptomu novēršanai pieaugušiem pacientiem, kuru stāvoklis stabilizēts ar paliperidonu vai risperidonu.

Ja Jums iepriekš bijusi atbildes reakcija pret paliperidonu vai risperidonu un Jums ir viegli līdz vidēji smagi simptomi, Jūsu ārsts var sākt ārstēšanu ar Xeplion, iepriekš neveicot stāvokļa stabilizāciju ar paliperidonu vai risperidonu.

Šizofrēnija ir slimība ar "pozitīvajiem" un "negatīvajiem" simptomiem. "Pozitīvi" simptomi nozīmē pārāk izteiktus simptomus, kas parasti nav raksturīgi. Piemēram, cilvēks ar šizofrēniju var dzirdēt balsis vai redzēt lietas, kādu nav (t.s. halucinācijas), ticēt lietām, kas ir nepatiesas (t.s. murgi), vai arī just neraksturīgas aizdomas pret citiem. "Negatīvi" simptomi nozīmē parasti raksturīgās uzvedības vai jūtu trūkumu. Piemēram, cilvēks ar šizofrēniju var radīt noslēgtu iespaidu un nereaģēt emocionāli, kā arī nespēt izteikties skaidri un loģiski. Cilvēki ar šo slimību var justies nomākti, nemierīgi, vainīgi vai saspringti.

Xeplion var palīdzēt atvieglot Jūsu slimības simptomus un nepieļaut to atjaunošanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Xeplion lietošanas

Nelietojiet Xeplion šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret paliperidonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret citām antipsihotiskām zālēm, tostarp pret tādu vielu kā risperidons.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Xeplion lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.
Šo zāļu iedarbība uz gados vecākiem demences pacientiem nav pētīta. Tomēr gados vecākiem demences pacientiem, kas tiek ārstēti ar citām līdzīga tipa zālēm, var paaugstināties insulta vai nāves risks (skatīt 4. punktu, iespējamās blakusparādības).

Visas zāles izraisa blakusparādības, un dažas no šo zāļu blakusparādībām var pastiprināt citu slimību simptomus. Tāpēc ir ļoti svarīgi ar ārstu apspriest jebkuru no turpmāk tekstā uzskaitītajiem stāvokļiem, kas var pasliktināties šo zāļu lietošanas laikā:

- ja Jums ir Parkinsona slimība;
- ja Jums kādreiz diagnosticēts stāvoklis, kura simptomi ir augsta temperatūra un muskuļu stīvums (pazīstams arī kā ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms);
- ja Jums kādreiz bijušas mēles vai sejas patoloģiskas kustības (tardīvā diskinēzija);
- ja zināt, ka Jums agrāk ir bijis mazs leikocītu skaits asinīs (un to var būt izraisījušas citas zāles vai tas var būt radies citu iemeslu dēļ);
- ja Jums ir diabēts vai nosliece uz diabētu;
- ja Jums ir bijis krūts vēzis vai hipofīzes audzējs smadzenēs;
- ja Jums ir sirdsslimība vai arī Jūsu sirdsslimība tiek ārstēta ar līdzekļiem, kas veicina zemu asinsspiedienu;
- ja Jums ir pazeminājies asinsspiediens, pēkšņi pieceļoties vai apsēžoties;
- ja Jums ir epilepsija;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir ieilgusi un/vai sāpīga erekcija;
- ja Jūsu ķermenis nespēj kontrolēt iekšējo temperatūru vai arī nespēj novērst pārkaršanu;
- ja Jūsu asinīs ir pārāk augsts hormona prolaktīna līmenis vai arī Jums ir iespējami prolaktīnatkarīgs audzējs;
- ja Jums vai kādam no Jūsu ģimenes locekļiem ir veidojušies asins recekļi, jo antipsihotisku līdzekļu iedarbība tiek saistīta ar asins recekļu veidošanos.

Ja Jums ir kāds no šiem stāvokļiem, lūdzu, pārrunājiet to ar ārstu, jo viņš/viņa, iespējams, vēlēsies koriģēt zāļu devu vai noteiktu laiku kontrolēt Jūsu stāvokli.

Tā kā ļoti retos gadījumos šo zāļu lietotājiem bijis bīstami mazs noteikta veida infekciju apkarojošu šūnu leikocītu skaits asinīs, ārsts var pārbaudīt leikocītu skaitu Jūsu asinīs.

Retos gadījumos alerģiskas reakcijas pēc Xeplion injekcijām var rasties pat tad, ja iepriekš esat panesis iekšķīga paliperidona vai risperidona lietošanu. Ja Jums rodas izsitumi, rīkles tūska, nieze vai apgrūtināta elpošana, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, jo šīs parādības var būt nopietnas alerģiskas reakcijas pazīmes.

Šīs zāles var izraisīt ķermeņa masas palielināšanos. Nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās var nevēlami ietekmēt Jūsu veselību. Ārstam ir regulāri jānosaka Jūsu ķermeņa masa.

Tā kā šo zāļu lietotājiem radies cukura diabēts vai paasinājies jau pirms terapijas esošs cukura diabēts, ārstam jāpārbauda paaugstināta cukura līmeņa pazīmes asinīs. Pacientiem, kuriem jau pirms šo zāļu lietošanas ir cukura diabēts, regulāri jākontrolē glikozes līmenis asinīs.

Tā kā šīs zāles var pavājināt tieksmi vemt, iespējams, šis līdzeklis var maskēt ķermeņa normālo reakciju uz toksisku vielu uzņemšanu caur gremošanas traktu vai citus medicīniskus stāvokļus.

Lēcas apduļķošanās (kataraktas) dēļ veiktas acs operācijas laikā iespējama nepietiekama zīlītes (acs melnās apaļās centrālās daļas) paplašināšanās. Turklāt operācijas laikā varavīksnene (acs krāsainā daļa) var kļūt kustīga, kas var izraisīt acs bojājumu. Ja Jums ir plānota acs operācija, noteikti pastāstiet savam oftalmologam par to, ka lietojat šīs zāles.

Bērni un pusaudži
Šīs zāles nav paredzētas personām, kas jaunākas par 18 gadiem.

Citas zāles un Xeplion
Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Lietojot šīs zāles kopā ar karbamazepīnu (pretepilepsijas zāles un garastāvokļa stabilizētājs), Jums var būt jāmaina šo zāļu deva.

Tā kā šīs zāles pirmām kārtām iedarbojas uz smadzenēm, citas zāles, piemēram, psihiatriskie līdzekļi, opioīdi, antihistamīna līdzekļi un miega zāles, kas iedarbojas uz smadzenēm, var pastiprināt blakusparādības, piemēram, miegainību un citas izpausmes uz smadzenēm.
Tā kā šīs zāles var pazeminināt asinsspiedienu, tad, lietojot šīs zāles kopā ar citām zālēm, kas pazemina asinsspiedienu, ir jāievēro piesardzība.

Šīs zāles var samazināt pret Parkinsona slimību un nemierīgo kāju sindromu lietoto zāļu (piemēram, levodopas) iedarbību.

Šīs zāles var izraisīt patoloģiskas izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG), kas liecina par to, ka elektriskajam impulsam nepieciešams daudz laika, lai šķērsotu noteiktu sirds daļu (t.s. "QT pagarināšanās"). Šādu efektu izraisa arī zāles sirds ritma koriģēšanai, zāles infekciju ārstēšanai un citi antipsihotiskie līdzekļi.

Ja Jums ir tieksme uz krampju lēkmēm, šīs zāles var palielināt šādu lēkmju iespējamību. Šādu efektu izraisa arī zāles depresijas ārstēšanai, zāles infekciju ārstēšanai un citi antipsihotiskie līdzekļi.

Xeplion ir jālieto piesardzīgi ar zālēm, kas palielina centrālās nervu sistēmas aktivitāti (psihostimulatori, piemēram, metilfenidāts).

Xeplion kopā ar alkoholu
Jāizvairās no alkoholisko dzērienu lietošanas.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Šīs zāles grūtniecības laikā Jūs drīkstat lietot tikai pēc apspriešanās ar ārstu. Jaundzimušajiem bērniem, kuri dzimuši mātēm, kuras lietojušas paliperidonu pēdējā grūtniecības trimestrī (grūtniecības pēdējos trīs mēnešos), varētu būt šādi simptomi: trīce, muskuļu stīvums un/vai vājums, miegainība, uzbudinājums, apgrūtināta elpošana, barības uzņemšanas grūtības. Ja Jūsu bērnam parādās kāds no šiem simptomiem, iespējams, Jums nepieciešams sazināties ar Jūsu ārstu.

Šīs zāles var nonākt bērna organismā ar krūts pienu un var kaitēt bērnam. Tāpēc Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, ja lietojat šīs zāles.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Šo zāļu lietošanas laikā var parādīties reibonis, ārkārtējs nogurums un redzes problēmas (skatīt 4. punktu). Tas jāņem vērā situācijās, kad nepieciešama absolūta modrība, piemēram, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

Xeplion satur nātriju
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) devā, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot Xeplion

Šīs zāles ievada Jūsu ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists. Jūsu ārsts pateiks, kad Jums jāsaņem nākamā injekcija. Ir svarīgi neizlaist paredzēto devu. Ja plānotajā laikā nevarat ierasties pie ārsta, nekavējoties zvaniet un norunājiet citu vizītes laiku iespējami drīz.

Ar aptuveni vienas nedēļas starplaiku Jums augšdelmā tiks ievadīta pirmā (150 mg) un otrā (100 mg) šo zāļu injekcija. Turpmāk injekcija (no 25 mg līdz 150 mg) tiks veikta reizi mēnesī Jūsu augšdelmā vai gūžas muskulī.

Ja ārsts Jūsu terapijā risperidona ilgstošas darbības injekciju aizstāj ar šīm zālēm, pirmā šo zāļu injekcija (devā no 25 mg līdz 150 mg) tiks veikta augšdelmā vai gūžas muskulī dienā, kurā ieplānota nākamā injekcija. Turpmāk injekcija (no 25 mg līdz 150 mg) Jums tiks veikta reizi mēnesī augšdelmā vai gūžas muskulī.

Atkarībā no Jūsu simptomiem nākamās ieplānotās ikmēneša injekcijas laikā ārsts var palielināt vai samazināt Jums ievadīto zāļu daudzumu par vienu devas līmeni vienā reizē.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem
Ārsts, ņemot vērā Jūsu nieru darbību, var pielāgot šo zāļu devu. Ja Jums ir viegli nieru darbības traucējumi, Jūsu ārsts var ievadīt Jums mazāku devu. Ja Jums ir vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi, šīs zāles nedrīkst lietot.

Gados vecāki cilvēki
Ja Jums ir pavājināta nieru darbība, ārsts var samazināt šo zāļu devu.

Ja esat lietojis Xeplion vairāk, nekā noteikts
Šīs zāles tiks ievadītas veselības aprūpes speciālistu kontrolē, tāpēc ir maz ticams, ka Jūs saņemsit pārāk lielu devu.

Pacientiem, kas saņēmuši pārāk daudz paliperidona, var attīstīties šādi simptomi:
miegainība vai apziņas nomākums, strauja sirdsdarbība, zems asinsspiediens, patoloģiskas izmaiņas elektrokardiogrammā (sirdsdarbības elektriskajā pierakstā), kā arī lēnas vai patoloģiskas sejas, ķermeņa, roku vai kāju kustības.

Ja Jūs pārtraucat lietot Xeplion
Ja pārtrauksiet saņemt injekcijas, šo zāļu iedarbība zudīs. Zāļu lietošanu drīkst pārtraukt tikai tad, ja to liek ārsts, jo pārtraukšanas gadījumā var atjaunoties slimības simptomi.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja:
- Jums ir asins recekļi vēnās, īpaši kāju vēnās (izpaužas ar kājas pietūkumu, sāpēm un apsārtumu), kas pa asinsvadiem var pārvietoties un nonākt plaušās, izraisot sāpes krūtīs un apgrūtinātu elpošanu. Ja novērojat jebkuru no šiem simptomiem, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību;
- Jums ir demence, un Jums ir pēkšņas garīgā stāvokļa izmaiņas, pēkšņs vājums vai sejas, roku vai kāju nejutīgums (īpaši vienā ķermeņa pusē) vai neskaidra runa (pat īslaicīgi). Tās var būt insulta pazīmes;
- Jums ir drudzis, muskuļu stīvums, svīšana vai apziņas traucējumi (patoloģija, ko sauc par „ļaundabīgo neiroleptisko sindromu”). Var būt nepieciešama neatliekama ārstēšana;
- esat vīrietis, un Jums ir ilgstoša vai sāpīga erekcija. To sauc par priapismu. Var būt nepieciešama neatliekama ārstēšana;
- Jums ir gribai nepakļautas ritmiskas mēles, mutes un sejas kustības. Var būt jāpārtrauc paliperidona lietošana;
- Jums ir smaga alerģiska reakcija, kas izpaužas kā drudzis, pietūkusi mute, seja, lūpas un mēle, elpas trūkums, nieze, ādas izsitumi, dažreiz – strauja asinsspiediena pazemināšanās (kas ir “anafilaktiskas reakcijas” izpausmes). Pat ja agrāk esat panesis iekšķīgi lietotu risperidonu vai paliperidonu, retos gadījumos pēc paliperidona injekcijām rodas alerģiskas reakcijas;
- Jums tiek plānota acs operācija, noteikti pastāstiet savam acu ārstam par to, ka lietojat šīs zāles. Acs lēcas apduļķošanās (kataraktas) operācijas laikā var kustēties varavīksnene (acs krāsainā

daļa), un šī parādība tiek saukta par kustīgās varavīksnenes sindromu, kas var izraisīt acs bojājumu;
- Jums ir zināms, ka Jums asinīs ir bīstami mazs noteikta veida cīņai pret infekcijām nepieciešamo balto asins šūnu skaits.

Var rasties šādas blakusparādības:

Ļoti biežas blakusparādības: var rasties vairāk nekā vienam no katriem 10 cilvēkiem:
- grūtības iemigt vai turpināt gulēt.

Biežas blakusparādības: var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 10 cilvēkiem:
- saaukstēšanās simptomi, urīnceļu infekcija, gripas sajūta;
- Xeplion var paaugstināt hormona prolaktīna līmeni, ko iespējams noteikt asins analīzēs (un tas var izraisīt simptomus, taču var arī tos neizraisīt). Ja rodas ar paaugstinātu prolaktīna līmeni saistīti simptomi, tie var būt: (vīriešiem) krūts dziedzeru pietūkšana, apgrūtināta erekcijas sasniegšana vai saglabāšana vai cita veida dzimumdisfunkcija; (sievietēm) diskomforta sajūta krūts dziedzeros, piena izdalīšanās no piena dziedzeriem, mēnešreižu trūkums vai citi menstruālā cikla traucējumi;
- paaugstināts cukura līmenis asinīs, ķermeņa masas palielināšanās, ķermeņa masas samazināšanās, samazināta ēstgriba;
- aizkaitināmība, depresija, trauksme;
- parkinsonisms: šie traucējumi var ietvert lēnas kustības vai kustību traucējumus, muskuļu stīvuma vai stinguma sajūtu (kuru dēļ kustības ir saraustītas) un dažkārt pat kustību "sastingšanas" un tad atjaunošanās sajūtu. Citas parkinsonisma pazīmes ir lēna šļūkājoša gaita, trīce miera stāvoklī, pastiprināta siekalu izdalīšanās un/vai siekalošanās, kā arī sastingusi sejas izteiksme;
- nemiers, miegainība un uzmanības samazināšanās;
- distonija: šie traucējumi izpaužas ar lēnām vai pastāvīgi patvaļīgām muskuļu kontrakcijām. Distonija var skart jebkuru ķermeņa daļu (un izraisīt patoloģisku pozu), taču bieži tā rodas sejas muskuļos un izpaužas ar patoloģiskām acu, mutes, mēles vai žokļu kustībām;
- reibonis;
- diskinēzija: tie ir traucējumi, kas saistīti ar patvaļīgām muskuļu kustībām, un var izpausties ar atkārtotām, spastiskām vai izlocītām kustībām vai raustīšanos;
- trīce;
- galvassāpes;
- paātrināta sirdsdarbība;
- paaugstināts asinsspiediens;
- klepus, aizlikts deguns;
- sāpes vēderā, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, caureja, gremošanas traucējumi, zobu sāpes;
- paaugstināts aknu transamināžu līmenis asinīs;
- kaulu vai muskuļu sāpes, muguras sāpes, locītavu sāpes;
- mēnešreižu izzušana;
- drudzis, vājums, nespēks (nogurums);
- reakcija injekcijas vietā, tai skaitā nieze, sāpes un pietūkums.

Retākas blakusparādības: var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 100 cilvēkiem:
- pneimonija, krūšu infekcija (bronhīts), elpceļu infekcija, deguna blakusdobumu infekcija, urīnpūšļa infekcija, auss infekcija, nagu sēnīšu infekcija, tonsilīts, ādas infekcija;
- samazināts leikocītu skaits, samazināts to leikocītu skaits, kas nepieciešams aizsardzībai pret infekciju, anēmija;
- alerģiska reakcija;
- cukura diabēts vai cukura diabēta paasinājums, paaugstināts insulīna (cukura līmeni asinīs kontrolējoša hormona) līmenis asinīs;
- pastiprināta ēstgriba;
- ēstgribas zudums, kas izraisa nepietiekamu barojumu un mazu ķermeņa masu;

- augsts triglicerīdu (taukvielu) līmenis asinīs, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs;
- miega traucējumi, pacilāts garastāvoklis (mānija), samazināta dzimumtieksme, nervozitāte, nakts murgi;
- tardīvā diskinēzija (saraustītas vai grūdienveida sejas, mēles vai citu ķermeņa daļu kustības, kuras nav iespējams kontrolēt). Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas patvaļīgas, ritmiskas mēles, mutes un sejas kustības. Var būt nepieciešama šo zāļu lietošanas pārtraukšana;
- ģībšana, nemierīga vēlme kustināt ķermeņa daļas, reibonis, pieceļoties stāvus, uzmanības traucējumi, apgrūtināta runa, garšas sajūtas zudums vai patoloģiska garšas sajūta, samazināta ādas jutība pret sāpēm un pieskārienu, ādas tirpšana, durstīšana vai nejutība;
- redzes miglošanās, acs infekcija jeb "sarkana acs", sausa acs;
- griešanās sajūta (vertigo), džinkstēšana ausīs, auss sāpes;
- sirds vadīšanas traucējumi starp sirds augšējo un apakšējo daļu, patoloģiska elektriskā signāla vadīšana sirdī, pagarināts QT intervāls sirdsdarbības pierakstā, paātrināta sirdsdarbība, pieceļoties stāvus, lēna sirdsdarbība, patoloģisks sirds elektriskās darbības pieraksts (elektrokardiogramma jeb EKG), vibrējoša vai klauvēšanas sajūta krūškurvī (sirdsklauves);
- pazeminināts asinsspiediens, pazeminināts asinsspiediens, pieceļoties stāvus (tādēļ dažiem šo zāļu lietotājiem, pēkšņi pieceļoties vai apsēžoties, var rasties ģībšanas sajūta, reibonis vai samaņas zudums);
- elpas trūkums, sāpīga rīkle, deguna asiņošana;
- diskomforta sajūta vēderā, kuņģa vai zarnu infekcija, apgrūtināta rīšana, sausa mute,
- pārmērīga gāzu uzkrāšanās jeb meteorisms;
- paaugstināts GGT (enzīma, kuru sauc par gamma-glutamiltransferāzi) līmenis asinīs, paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs;
- nātrene, nieze, izsitumi, matu izkrišana, ekzēma, sausa āda, ādas apsārtums, pinnes, zemādas abscess;
- KFK (kreatīnfosfokināzes) līmeņa paaugstināšanās asinīs. Šis enzīms dažkārt atbrīvojas muskuļu noārdīšanās gadījumā;
- muskuļu spazmas, locītavu stīvums, muskuļu vājums;
- urīna nesaturēšana (kontroles zudums), bieža urinēšana, sāpes urinēšanas laikā;
- erektilā disfunkcija, ejakulācijas traucējumi, mēnešreižu trūkums vai citi menstruālā cikla traucējumi (sievietēm), krūts dziedzeru attīstība vīriešiem, dzimumdisfunkcija, sāpes krūšu dziedzeros, piena izdalīšanās no krūšu dziedzeriem;
- sejas, mutes, acu vai lūpu pietūkums, ķermeņa, roku vai kāju pietūkums;
- ķermeņa temperatūras paaugstināšanās;
- gaitas izmaiņas;
- sāpes krūškurvī, diskomforts krūškurvī, savārgums;
- ādas sacietēšana;
- krišana.

Retas blakusparādības: var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 1000 cilvēkiem:
- acs infekcija;
- putekļu ērcīšu izraisīts ādas iekaisums, galvas matainās daļas vai ādas zvīņošanās un nieze;
- eozinofilo leikocītu (noteikta leikocītu forma) skaita palielināšanās asinīs;
- trombocītu (asins šūnas, kas palīdz apturēt asiņošanu) skaita samazināšanās;
- galvas trīce;
- neatbilstoša urīna tilpumu kontrolējoša hormona sekrēcija;
- cukurs urīnā;
- nekontrolēta cukura diabēta izraisītas dzīvībai bīstamas komplikācijas;
- pazeminināts cukura līmenis asinīs;
- pārmērīga ūdens dzeršana;
- nekustēšanās un nereaģēšana nomoda stāvoklī (katatonija);
- apjukums;
- staigāšana miegā;
- emociju trūkums;
- nespēja sasniegt orgasmu;

- ļaundabīgs neiroleptiskais sindroms (apjukums, apziņas mazināšanās vai samaņas zudums, stiprs drudzis un smags muskuļu stīvums), galvas smadzeņu asinsvadu patoloģijas, tai skaitā pēkšņs smadzeņu apasiņošanas zudums (insults vai "miniinsults"), reakcijas zudums pret kairinātājiem, samaņas zudums, zems apziņas līmenis, krampji (konvulsijas), līdzsvara traucējumi;
- patoloģiska koordinācija;
- glaukoma (palielināts spiediens acs ābolā);
- acs kustību traucējumi, acu grozīšanās, pārmērīga acu jutība pret gaismu, pastiprināta asarošana, acu apsārtums;
- priekškambaru mirgošana (patoloģisks sirds ritms), neregulāra sirdsdarbība;
- asins receklis plaušās, kas rada sāpes krūškurvī un apgrūtinātu elpošanu. Ja pamanāt kādu no šiem simptomiem, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību;
- asins recekļi vēnās, īpaši kāju vēnās (izpaužas ar kājas pietūkumu, sāpēm un apsārtumu). Ja novērojat jebkuru no šiem simptomiem, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību;
- pietvīkums;
- elpošanas traucējumi miega laikā (miega apnoja);
- sastrēgums plaušās, sastrēgums elpceļos;
- trokšņi plaušās, sēkšana;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, pietūkusi mēle, fēču nesaturēšana, ļoti cietas fēces;
- zarnu nosprostojums;
- lūpu plaisāšana;
- ar zālēm saistīti izsitumi, ādas sabiezēšana, blaugznas;
- muskuļu šķiedru noārdīšanās un sāpes muskuļos (rabdomiolīze);
- locītavu pietūkums;
- nespēja urinēt;
- krūts dziedzeru diskomforts, palielināti krūts dziedzeri, krūšu palielināšanās;
- izdalījumi no maksts;
- priapisms (ilgstoša dzimumlocekļa erekcija, kuras dēļ var būt nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās);
- ļoti zema ķermeņa temperatūra, drebuļi, slāpes;
- zāļu abstinences simptomi;
- strutu uzkrāšanās, jo ir infekcija injekcijas vietā, dziļa ādas infekcija, cista injekcijas vietā, asinsizplūdums injekcijas vietā.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
- bīstami mazs noteikta veida cīņai pret infekcijām nepieciešamo balto asins šūnu skaits asinīs;
- smaga alerģiska reakcija, kurai raksturīgs drudzis, mutes, sejas, lūpu vai mēles pietūkums, elpas trūkums, nieze, ādas izsitumi un dažkārt asinsspiediena pazemināšanās;
- bīstama pārāk liela šķidruma daudzuma uzņemšana;
- ar miegu saistīts ēšanas traucējums;
- nekontrolēta cukura diabēta izraisīta koma;
- samazināts skābekļa daudzums atsevišķās ķermeņa daļās (vājākas apasiņošanas dēļ);
- strauja un sekla elpošana, ēdiena aspirācijas (ēdiena nokļūšana elpceļos) izraisīta pneimonija, balss pārmaiņas;
- zarnu peristaltikas pavājināšanās, kas izraisa aizsprostošanos;
- ādas un acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte);
- smagi vai dzīvībai bīstami izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos, kas var sākties mutē, degunā, acīs, dzimumorgānos vai minēto ķermeņa daļu tuvumā un izplatīties uz citām ķermeņa daļām (Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiska epidermas nekrolīze);
- nopietna alerģiska reakcija ar tūsku, kas var skart rīkli un izraisīt elpošanas traucējumus;
- ādas krāsas pārmaiņas;
- patoloģiska poza;
- jaundzimušajiem, kuru mātes grūtniecības laikā ir lietojušas Xeplion, var rasties zāļu izraisītas blakusparādības un/vai abstinences simptomi, piemēram, uzbudināmība, lēnas vai kavētas muskuļu kontrakcijas, trīce un miegainība, kā arī apgrūtināta elpošana vai zīšana;

- ķermeņa temperatūras pazemināšanās;
- atmirušas ādas šūnas un čūla injekcijas vietā.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat arī tieši ziņot par blakusparādībām, izmantojot V pielikumā aprakstīto ziņošanas sistēmu. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Xeplion

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa/EXP beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Xeplion satur
Aktīvā viela ir paliperidons.
Katra Xeplion 25 mg pilnšļirce ar 0,25 ml suspensijas satur 39 mg paliperidona palmitāta.
Katra Xeplion 50 mg pilnšļirce ar 0,5 ml suspensijas satur 78 mg paliperidona palmitāta.
Katra Xeplion 75 mg pilnšļirce ar 0,75 ml suspensijas satur 117 mg paliperidona palmitāta.
Katra Xeplion 100 mg pilnšļirce ar 1 ml suspensijas satur 156 mg paliperidona palmitāta.
Katra Xeplion 150 mg pilnšļirce ar 1,5 ml suspensijas satur 234 mg paliperidona palmitāta.

Citas sastāvdaļas:
Polisorbāts 20
Polietilēnglikols 4000
Citronskābes monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāts, bezūdens
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidroksīds (pH koriģēšanai)
Ūdens injekcijām

Xeplion ārējais izskats un iepakojums
Xeplion ir balta vai gandrīz balta ilgstošas darbības suspensija injekcijām pilnšļircē.

Katrā iepakojumā ir 1 pilnšļirce un 2 adatas.

Terapijas sākšanas iepakojums:
Katrā iepakojumā ir 1 Xeplion 150 mg un 1 Xeplion 100 mg iepakojums.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

Ražotājs
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 6789 3561
lv@its.jnj.com

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

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

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

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

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

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

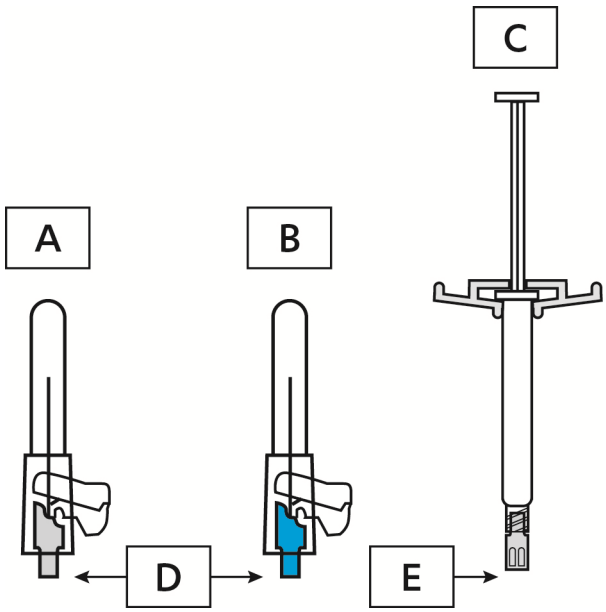
Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem, un medicīnas vai veselības aprūpes speciālistam tā jālasa kopā ar pilnu informāciju par zālēm (Zāļu aprakstu)

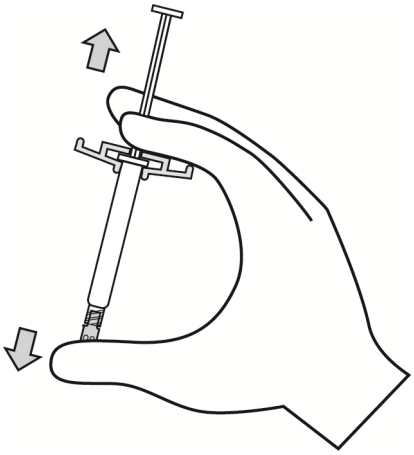
Šī suspensija injekcijām paredzēta lietošanai tikai vienu reizi. Pirms lietošanas suspensija ir vizuāli jāpārbauda, lai pārliecinātos, ka tajā nav piemaisījumu. Nelietojiet to, ja šļircē ir redzami piemaisījumi.

Iepakojumā ir viena pilnšļirce un 2 drošības adatas (viena 1½ collas 22. kalibra adata [38,1 mm x 0,72 mm] un viena 1 collas 23. kalibra adata [25,4 mm x 0,64 mm]) intramuskulārai injekcijai. Xeplion ir pieejams arī kā terapijas sākšanas iepakojums, kur ir divas pilnšļirces (150 mg + 100 mg) un vēl 2 drošības adatas.



A. 22G x 1$^{1/2}$" (pelēka uzmava)
B. 23G x 1" (zila uzmava)
C. Pilnšļirce
D. Uzmava
E. Smailes uzgalis

1. Šļirci sparīgi kratiet vismaz 10 sekundes, lai iegūtu viendabīgu suspensiju.



2. Izvēlieties piemērotu adatu.

   Xeplion pirmā sākumdeva (150 mg) 1. dienā jāievada DELTVEIDA muskulī, izmantojot adatu, kas paredzēta injekcijai DELTVEIDA muskulī. Xeplion otrā sākumdeva (100 mg) pēc vienas

nedēļas (8. dienā) arī jāievada DELTVEIDA muskulī, izmantojot adatu, kas paredzēta injekcijai DELTVEIDA muskulī.

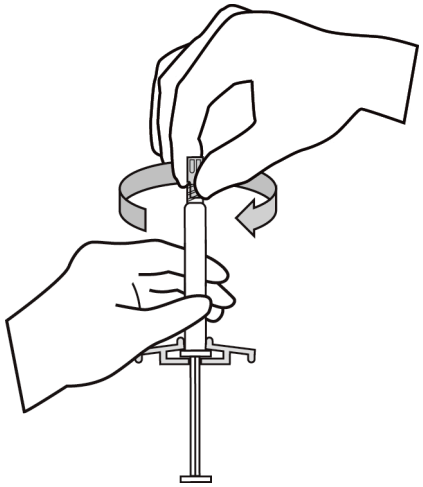
Ja pacientam terapija ar risperidona ilgstošas darbības injekcijām tiek aizstāta ar Xeplion, pirmo Xeplion injekciju (devā no 25 mg līdz 150 mg) nākamās ieplānotās injekcijas laikā var ievadīt vai nu DELTVEIDA, vai arī GŪŽAS muskulī, izmantojot injekcijas vietai atbilstošu adatu.

Turpmāk balstdevas injekciju reizi mēnesī var ievadīt DELTVEIDA vai GŪŽAS muskulī, izmantojot injekcijas vietai atbilstošu adatu.

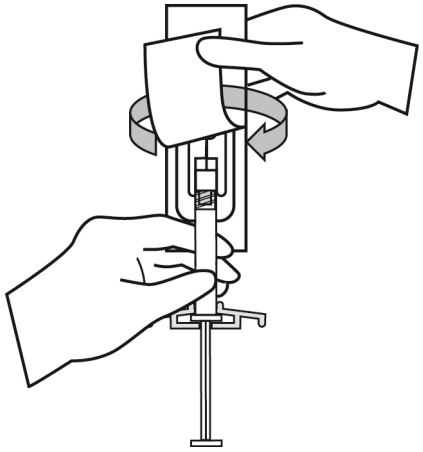
Injekcijai DELTVEIDA muskulī, ja pacienta ķermeņa masa ir < 90 kg, izmantojiet 1 collas **23.** kalibra adatu (25,4 mm x 0,64 mm) (adata ar **zilas** krāsas uzmavu); ja pacienta ķermeņa masa ir ≥ 90 kg, izmantojiet 1½- collas **22.** kalibra adatu (38,1 mm x 0,72 mm) (adata ar **pelēkas** krāsas uzmavu).

Injekcijai GŪŽAS muskulī izmantojiet 1½- collas **22.** kalibra adatu (38,1 mm x 0,72 mm) (adata ar **pelēkas** krāsas uzmavu).

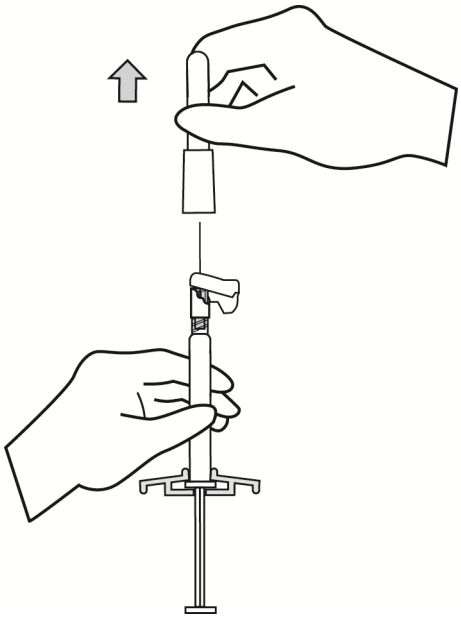
3. Turiet šļirci ar adatas galu uz augšu, noņemiet smailes uzgali no gumijas, to saudzīgi pagriežot.



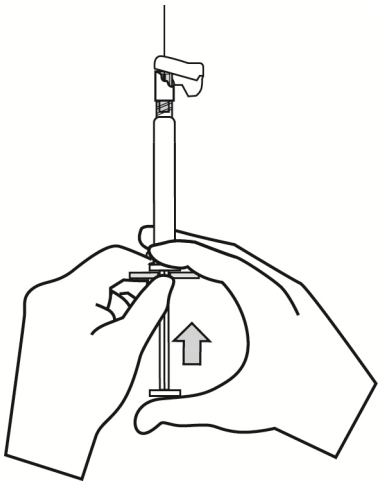
4. Līdz pusei atlobiet drošības adatas blisteriepakojumu. Satveriet adatas apvalku, izmantojot atlobāmo mākslīgā materiāla iepakojumu. Turiet šļirci vērstu uz augšu. Pievienojiet šļircei drošības adatu, maigi griežot pulksteņrādītāja kustības virzienā, lai nepieļautu adatas pamatnes saplaisāšanu vai bojājumus. Pirms ievadīšanas vienmēr pārbaudiet, vai nav bojājumu un noplūdes.



5. Velkot taisni, novelciet adatas apvalku. Nemēģiniet adatas apvalku virpināt, jo šādi adata var kļūt vaļīga.



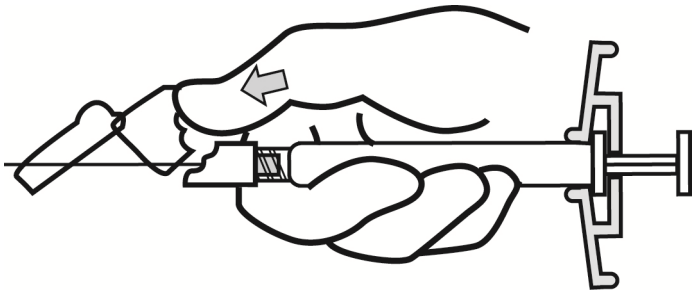
6. Šļirci ar pievienoto adatu novietojiet stāvus, lai atbrīvotu no gaisa. Atbrīvojiet šļirci no gaisa, virzuļa stieni uzmanīgi pārvietojot uz priekšu.



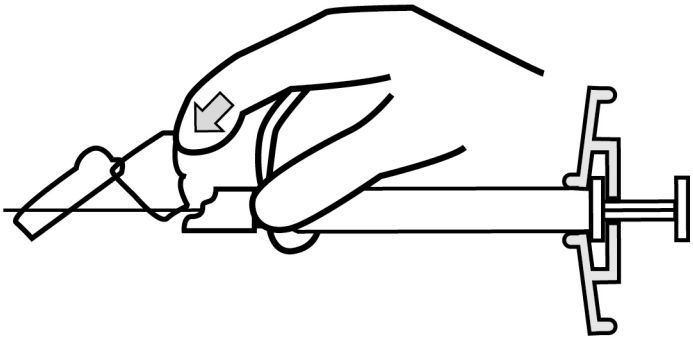
7. Visu saturu intramuskulāri lēni injicējiet dziļi izvēlētajā pacienta deltveida vai gūžas muskulī. **Neievadīt intravaskulāri vai subkutāni.**

8. Kad injekcija pabeigta, izmantojiet vienas rokas īkšķi vai citu pirkstu (8a, 8b) vai arī līdzenu virsmu (8c), lai aktivizētu adatas aizsardzības sistēmu. Sistēma ir pilnībā aktivizēta pēc tam, kad atskanējis klikšķis. Šļirci ar adatu izmetiet tam paredzētā vietā.

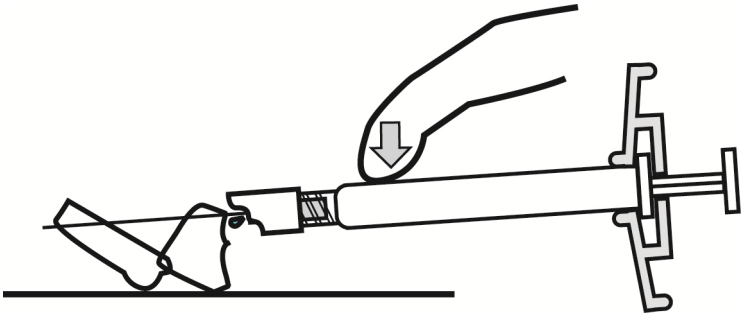
8a



8b



8c



Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.