

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Xeplion 25 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
Xeplion 50 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
Xeplion 75 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
Xeplion 100 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
Xeplion 150 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

25 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 39 mg paliperidonijevega palmitata v 0,25 ml, kar ustreza 25 mg paliperidona.

50 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 78 mg paliperidonijevega palmitata v 0,5 ml, kar ustreza 50 mg paliperidona.

75 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 117 mg paliperidonijevega palmitata v 0,75 ml, kar ustreza 75 mg paliperidona.

100 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 156 mg paliperidonijevega palmitata v 1 ml, kar ustreza 100 mg paliperidona.

150 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 234 mg paliperidonijevega palmitata v 1,5 ml, kar ustreza 150 mg paliperidona.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Suspenzija je bela do sivkastobela. Vrednost pH suspenzije je nevtralna (približno 7,0).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xeplion je indicirano za vzdrževalno zdravljenje shizofrenije pri odraslih bolnikih, stabiliziranih s paliperidonom ali risperidonom.

Pri določenih bolnikih s shizofrenijo, ki so se v preteklosti odzvali na zdravljenje s peroralnim paliperidonom ali risperidonom, lahko zdravilo Xeplion uporabljamo brez predhodne stabilizacije s peroralnim zdravilom, če so psihotični simptomi blagi do zmerni in je potrebno zdravljenje z dolgodelujočim zdravilom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeno je, da se zdravilo Xeplion uvede s prvim začetnim odmerkom 150 mg (1. dan zdravljenja) in drugim začetnim odmerkom 100 mg (8. dan zdravljenja). Oba odmerka je treba injicirati v deltoidno mišico, da hitro dosežemo terapevtske koncentracije (glejte poglavje 5.2). Tretji odmerek (mesečni vzdrževalni odmerek) je treba injicirati en mesec po drugem začetnem odmerku. Priporočeni mesečni vzdrževalni odmerek je 75 mg; nekaterim bolnikom koristijo manjši ali večji odmerki, ki so v priporočenem razponu odmerkov od 25 do 150 mg. Odmerek je odvisen od prenašanja zdravila in/ali učinkovitosti pri posameznem bolniku. Bolniki s prekomerno telesno maso bodo morda potrebovali odmerke v zgornjem delu razpona (glejte poglavje 5.2). Po drugem začetnem odmerku lahko mesečni vzdrževalni odmerek injiciramo v deltoidno ali glutealno mišico.

Vzdrževalni odmerek lahko prilagajamo mesečno. Pri prilagajanju odmerka je treba upoštevati podaljšano sproščanje zdravila Xeplion (glejte poglavje 5.2), saj se celotni učinek vzdrževalnih odmerkov lahko razvije po več mesecih.

Prehod s peroralnega paliperidona s podaljšanim sproščanjem ali peroralnega risperidona na zdravilo Xeplion

Zdravilo Xeplion je treba uvesti, kot je opisano zgoraj, na začetku poglavja 4.2. Bolniki, ki so bili predhodno stabilizirani z različnimi odmerki tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem, lahko z mesečnim vzdrževalnim zdravljenjem z injekcijo zdravila Xeplion dosežejo podobno izpostavljenost paliperidonu v stanju dinamičnega ravnovesja. Vzdrževalni odmerki zdravila Xeplion, potrebni za doseganje podobne izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja, so:

Odmerki tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem in zdravila Xeplion, potrebni za doseganje podobne izpostavljenosti paliperidonu v stanju dinamičnega ravnovesja, med vzdrževalnim zdravljenjem	
Predhodni odmerek tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem	Injicirano zdravilo Xeplion
3 mg na dan	25-50 mg na mesec
6 mg na dan	75 mg na mesec
9 mg na dan	100 mg na mesec
12 mg na dan	150 mg na mesec

Predhodno zdravljenje s peroralnim paliperidonom ali peroralnim risperidonom lahko prekinemo ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Xeplion. Nekaterim bolnikom lahko koristi postopna prekinitve. Pri nekaterih bolnikih, ki preidejo z večjih odmerkov peroralnega paliperidona (tj. 9-12 mg na dan) na injiciranje zdravila Xeplion v glutealno mišico, lahko pride v prvih 6 mesecih po menjavi do manjše plazemske izpostavljenosti. Zato bi lahko zdravilo prvih 6 mesecev injicirali tudi v deltoidno mišico.

Prehod z dolgodelujoče injekcije risperidona na zdravilo Xeplion

Kadar preidemo z dolgodelujoče injekcije risperidona, zdravilo Xeplion bolniku uvedemo ob naslednjem načrtovanem injiciranju. Potem je treba nadaljevati z injiciranjem zdravila Xeplion v mesečnih presledkih. Enotedensko uvajalno odmerjanje (intramuskularni injekciji ob dnevih 1 in 8), kot je opisano v poglavju 4.2, ni potrebno. Bolniki, stabilizirani na različnih odmerkih dolgodelujoče injekcije risperidona, lahko med vzdrževalnim zdravljenjem z mesečnimi odmerki zdravila Xeplion dosežejo podobno izpostavljenost paliperidonu v stanju dinamičnega ravnovesja, pri čemer je treba upoštevati naslednje:

Odmerki dolgodelujočega injiciranega risperidona in zdravila Xeplion, potrebni za doseganje podobne izpostavljenosti paliperidonu v stanju dinamičnega ravnovesja	
Predhodni odmerek injiciranega dolgodelujočega risperidona	Injicirano zdravilo Xeplion
25 mg vsaka 2 tedna	50 mg na mesec
37,5 mg vsaka 2 tedna	75 mg na mesec
50 mg vsaka 2 tedna	100 mg na mesec

Zdravljenje z antipsihotičnim zdravilom je treba prekiniti skladno z navodilom za predpisovanje zadevnega zdravila. Če prekinemo zdravljenje z zdravilom Xeplion, je treba upoštevati njegovo podaljšano sproščanje. Potrebo po zdravilih proti ekstrapiramidnim simptomom je treba redno spremljati.

Spuščeni odmerki

Preprečevanje spuščениh odmerkov

Priporočeno je, da se drugi uvajalni odmerek zdravila Xeplion injicira en teden po prvem odmerku. Da preprečite spuščanje odmerka, lahko bolnikom drugi odmerek injicirate tudi 4 dni pred tedenskim časovnim rokom (8. dan) ali 4 dni po njem. Prav tako se priporoča, da se tretji odmerek in vsi nadaljnji odmerki ki sledijo uvajanju, injicirajo enkrat na mesec. Da preprečite spuščanje mesečnega odmerka, lahko zdravilo injicirate do 7 dni pred mesečnim časovnim rokom ali 7 dni po njem.

Če zamudimo ciljni datum za drugo injiciranje zdravila Xeplion (8. dan \pm 4 dni), je priporočeno ponovno uvajanje odvisno od časa, ki je pretekel od prvega injiciranja.

Spuščen drugi uvajalni odmerek (< 4 tedne od prvega injiciranja)

Če je od prvega injiciranja preteklo manj kot 4 tedne, je treba bolniku čim prej injicirati drugi 100-miligramski odmerek v deltoidno mišico. Tretje injiciranje zdravila Xeplion v odmerku 75 mg v deltoidno ali glutealno mišico je treba opraviti 5 tednov po prvem injiciranju (ne glede na čas drugega injiciranja). Potem sledi normalni mesečni cikel injiciranja vzdrževalnih odmerkov od 25 do 150 mg v deltoidno ali glutealno mišico. Odmerek mora temeljiti na bolnikovem prenašanju zdravila in/ali učinkovitosti.

Spuščen drugi uvajalni odmerek (4-7 tednov od prvega injiciranja)

Če je od prvega injiciranja zdravila Xeplion preteklo od 4 do 7 tednov, nadaljujte odmerjanje z dvema injiciranjema 100 mg na naslednji način:

1. čim prej injiciranje v deltoidno mišico,
2. ponovno injiciranje v deltoidno mišico po enem tednu,
3. vzpostavite normalen mesečni cikel injiciranja vzdrževalnih odmerkov od 25 do 150 mg v deltoidno ali glutealno mišico. Odmerek mora temeljiti na bolnikovem prenašanju zdravila in/ali učinkovitosti.

Spuščen drugi uvajalni odmerek (> 7 tednov od prvega injiciranja)

Če je od prvega injiciranja zdravila Xeplion preteklo več kot 7 tednov, odmerjanje začnite tako, kot je opisano za prvo začetno uvajanje zdravila Xeplion.

Spuščen mesečni vzdrževalni odmerek (od 1 meseca do 6 tednov)

Po uvajanju je priporočeno enkrat mesečno injiciranje zdravila Xeplion. Če je od zadnjega injiciranja preteklo manj kot 6 tednov, je treba zadnji uporabljeni odmerek injicirati čim prej, nato pa zdravilo injicirati v mesečnih presledkih.

Spuščen mesečni vzdrževalni odmerek (> 6 tednov do 6 mesecev)

Če je od zadnjega injiciranja zdravila Xeplion preteklo več kot 6 tednov, priporočamo:

Za bolnike, stabilizirane z odmerki od 25 do 100 mg

1. čim prejše injiciranje v deltoidno mišico z zadnjim uporabljenim odmerkom,
2. drugo injiciranje v deltoidno mišico (enak odmerek) po enem tednu (8. dan),
3. vzpostavitev normalnega mesečnega injiciranja vzdrževalnih odmerkov od 25 do 150 mg v deltoidno ali glutealno mišico. Odmerek mora temeljiti na bolnikovem prenašanju zdravila in/ali učinkovitosti.

Za bolnike, stabilizirane z odmerkom 150 mg

1. čim prejše injiciranje odmerka 100 mg v deltoidno mišico,
2. drugo injiciranje 100 mg v deltoidno mišico po enem tednu (8. dan),
3. vzpostavitev normalnega mesečnega injiciranja vzdrževalnih odmerkov od 25 do 150 mg v deltoidno ali glutealno mišico. Odmerek mora temeljiti na bolnikovem prenašanju zdravila in/ali učinkovitosti.

Spuščeni mesečni vzdrževalni odmerki (> 6 mesecev)

Če je od zadnjega injiciranja zdravila Xeplion preteklo več kot 6 mesecev, odmerjanje začnite tako, kot je zgoraj opisano za prvo uvajanje zdravila Xeplion.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Učinkovitosti in varnosti pri bolnikih, starejših od 65 let niso dokazali.

Priporočeno odmerjanje zdravila Xeplion pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je enako kot pri mlajših odraslih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Ker imajo lahko starejši bolniki poslabšano delovanje ledvic, bo morda treba prilagoditi odmerek (za priporočeno odmerjanje pri bolnikih s poslabšanim delovanjem ledvic glejte *Ledvična okvara* spodaj).

Okvara ledvic

Zdravila Xeplion niso sistematično preučevali pri bolnikih z okvaro ledvic (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 50 do < 80 ml/min) priporočamo uvajanje zdravila Xeplion z odmerkoma 100 mg na prvi dan zdravljenja in 75 mg po enem tednu. Oba odmerka se injicirata v deltoidno mišico. Priporočeni mesečni vzdrževalni odmerek je 50 mg, njegov razpon pa je lahko od 25 do 100 mg, kar je odvisno od bolnikovega prenašanja in/ali učinkovitosti zdravila.

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) ne priporočamo uporabe zdravila Xeplion (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Na podlagi izkušenj s peroralnim paliperidonom pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Ker paliperidona niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter, je pri njih potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Xeplion pri otrocih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Xeplion je namenjeno samo intramuskularni uporabi. Ne sme se ga injicirati po kateri koli drugi poti. Injicirati ga je treba počasi, globoko v deltoidno ali glutealno mišico. Vsako injiciranje mora opraviti zdravstveni delavec. Opravi naj se kot enkratno injiciranje. Odmerka ne smete dajati v ločenih injiciranjih.

Odmerka na prvi in osmi dan je treba injicirati v deltoidno mišico, da hitro dosežemo terapevtske koncentracije (glejte poglavje 5.2). Po drugem začetnem odmerku lahko mesečni vzdrževalni odmerek dajemo v deltoidno ali glutealno mišico. Če se pojavi bolečina na mestu injiciranja, ki jo bolnik slabo

prenaša, je treba pretehtati možnost prehoda z glutealne na deltoidno mišico (in obratno) (glejte poglavje 4.8). Prav tako je priporočljivo izmenično injiciranje v levo in desno stran (glejte spodaj).

Za navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom Xeplion glejte navodilo za uporabo (informacije za zdravstveno osebje).

Injiciranje v deltoidno mišico

Priporočeno velikost igle za uvajalno in vzdrževalno injiciranje zdravila Xeplion v deltoidno mišico določimo glede na bolnikovo telesno maso. Pri bolnikih ≥ 90 kg priporočamo iglo dolgo 38,1 mm in široko 0,72 mm (1½ palca, velikost 22). Pri bolnikih < 90 kg priporočamo iglo dolgo 25,4 mm in široko 0,64 mm (1 palec, velikost 23). Pri injiciranju v deltoidno mišico je treba izmenično injicirati v levo in desno deltoidno mišico.

Injiciranje v glutealno mišico

Priporočena velikost igle za vzdrževalno injiciranje zdravila Xeplion v glutealno mišico je 38,1 mm x 0,72 mm (1½ palca, velikost 22). Zdravilo je treba injicirati v zgornji zunanji kvadrant glutealnega območja. Pri injiciranju v glutealno mišico je treba izmenično injicirati v levo in desno glutealno mišico.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, risperidon ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba pri bolnikih v akutno agitiranem ali zelo psihotičnem stanju

Zdravila Xeplion ne smemo uporabljati, kadar je potreben takojšen nadzor simptomov pri akutno agitiranih ali zelo psihotičnih bolnikih.

Interval QT

Pri predpisovanju paliperidona bolnikom z znano srčnožilno boleznijo ali s podaljšanjem intervala QT v družinski anamnezi ter pri njegovi sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki tudi podaljšajo interval QT, je potrebna previdnost.

Nevroleptični maligni sindrom

Poročali so, da se pri uporabi paliperidona lahko pojavi nevroleptični maligni sindrom (NMS), za katerega so značilni hipertermija, mišična rigidnost, avtonomna nestabilnost, spremenjeno stanje zavesti in povišane ravni kreatinin-fosfokinaze v serumu. Dodatna klinična znaka sta lahko mioglobinurija (rabdomioliza) in akutna ledvična odpoved. Če se pri bolniku pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na NMS, je treba paliperidon ukiniti.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidni simptomi

Zdravila z antagonističnim delovanjem na dopaminske receptorje, so povezana z razvojem tardivne diskinezije, za katero so značilni ritmični, nehoteni gibi, predvsem jezika in/ali obraza. Če se pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisliti o prekinitvi uporabe vseh antipsihotikov, vključno s paliperidonom.

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo psihostimulanse (metilfenidat) in paliperidon je potrebna previdnost, ker se ob prilagajanju enega ali obeh zdravil lahko pojavijo ekstrapiramidni simptomi. Priporočljiva je postopna ukinitvev zdravljenja s stimulansi (glejte poglavje 4.5).

Levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza

Pri uporabi zdravila Xeplion, so poročali o primerih levkopenije, nevtropenije in agranulocitoze. O agranulocitozi, so v obdobju po pridobitvi dovoljenja za promet, poročali zelo redko (< 1/10.000 bolnikov). Bolnike, ki so že imeli klinično pomembno majhno število levkocitov (WBC) ali z zdravilom izzvano levkopenijo/nevtropenijo je treba skrbno spremljati prve mesece zdravljenja. Ob pojavu prvih znakov klinično pomembnega zmanjšanja števila levkocitov in odsotnosti drugih vzročnih dejavnikov, je treba zdravljenje z zdravilom Xeplion ukiniti. Pri bolnikih s klinično pomembno nevtropenijo je treba skrbno spremljati pojav povišane telesne temperature ali drugih simptomov in znakov okužbe in jih zdraviti takoj, ko se pojavijo. Pri bolnikih s hudo nevtropenijo (absolutno število nevtrofilcev < 1 x 10⁹/l) je potrebno zdravljenje z zdravilom Xeplion ukiniti in spremljati število levkocitov do normalizacije.

Preobčutljivostne reakcije

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so dobro prenašali peroralni risperidon ali peroralni paliperidon, poročali o redkih primerih anafilaktične reakcije (glejte poglavji 4.1 in 4.8).

Če se pojavi anafilaktična reakcija je treba zdravljenje z zdravilom Xeplion prekiniti in uvesti klinično primerne splošne podporne ukrepe, bolnike pa skrbno spremljati dokler znaki in simptomi ne izzvenijo (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Med zdravljenjem s paliperidonom so poročali o hiperglikemiji, sladkorni bolezni in poslabšanju že predhodno prisotne sladkorne bolezni, vključno z diabetično komo in ketoacidozo. Priporoča se ustrezno klinično spremljanje v skladu z veljavnimi priporočili za antipsihotike. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Xeplion, je treba spremljati glede simptomov hiperglikemije (kot so polidipsija, poliurija in šibkost) ter redno spremljati bolnike s sladkorno boleznijo glede poslabšanja nadzora koncentracije glukoze v krvi.

Povečanje telesne mase

Pri uporabi zdravila Xeplion so poročali o pomembnem povečanju telesne mase. Telesno maso je treba redno spremljati.

Uporaba pri bolnikih s tumorji, odvisnimi od prolaktina

Študije tkivnih kultur so pokazale, da prolaktin lahko spodbuja celično rast v tumorjih dojke pri ljudeh. Čeprav v kliničnih in epidemioloških študijah do zdaj niso ugotovili jasne povezave z uporabo antipsihotikov, pri bolnikih z ustrezno anamnezo priporočamo previdnost. Pri bolnikih s predhodno prisotnimi tumorji, ki bi lahko bili odvisni od prolaktina je treba paliperidon uporabljati previdno.

Ortostatska hipotenzija

Paliperidon lahko pri nekaterih bolnikih povzroči ortostatsko hipotenzijo, ker zavira adrenergične receptorje alfa. Po zbranih podatkih iz treh s placebom nadzorovanih, šest-tedenskih, preskušanj peroralnih tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem s stalnimi odmerki (3, 6, 9 in 12 mg) je o ortostatski hipotenziji poročalo 2,5% preiskovancev, ki so se zdravili s peroralnim paliperidonom, v primerjavi z 0,8% preiskovancev, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih z znano srčnožilno boleznijo (npr. srčnim popuščanje, miokardnim infarktom ali ishemijo, motnjami prevajanja), možganskožilnimi boleznimi ali stanji, s povečanim tveganjem za hipotenzijo (npr. dehidracija in hipovolemija), je treba zdravilo Xeplion uporabljati previdno.

Epileptični napadi

Zdravilo Xeplion je treba uporabljati previdno pri bolnikih z epileptičnimi napadi v anamnezi ali z drugimi stanji, ki lahko znižajo prag za epileptični napad.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic so koncentracije paliperidona v plazmi povečane, zato pri bolnikih z blago ledvično okvaro priporočamo prilagoditev odmerka. Uporaba zdravila Xeplion pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 50 ml/min) ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara jeter

Podatkov o uporabi pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni (razred C po Child-Pughovi lestvici). Če paliperidon uporabljamo pri takih bolnikih, je potrebna previdnost.

Starejši bolniki z demenco

Zdravila Xeplion niso preučevali pri starejših bolnikih z demenco. Pri starejših bolnikih z demenco in dejavniki tveganja za možgansko kap je treba zdravilo Xeplion uporabljati previdno.

Spodaj navedene izkušnje z risperidonom veljajo tudi za paliperidon.

Celokupna smrtnost

V metaanalizi 17 nadzorovanih kliničnih preskušanj so pri starejših bolnikih z demenco, zdravljenih z drugimi atipičnimi antipsihotiki, vključno z risperidonom, aripiprazolom, olanzapinom in kvetiapiinom, ugotovili povečano tveganje za smrt v primerjavi s placebom. Pri tistih, ki so jih zdravili z risperidonom, je bila smrtnost 4%, v primerjavi s 3,1% pri placebu.

Možganskožilni neželeni učinki

V randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih populacije z demenco, zdravljene z nekaterimi atipičnimi antipsihotiki, vključno z risperidonom, aripiprazolom in olanzapinom, so opazili približno 3-krat povečanje tveganja za možganskožilne neželene učinke. Mehanizem nastanka tega povečanega tveganja ni znan.

Parkinsonova bolezen in demenca z Lewyjevimimi telesci

Zdravnik mora pretehtati tveganja in koristi predpisovanja antipsihotikov, vključno z zdravilom Xeplion bolnikom s Parkinsonovo boleznijo ali demenco z Lewyjevimimi telesci (DLB), ker imata obe skupini lahko povečano tveganje za pojav nevroleptičnega malignega sindroma in tudi povečano občutljivost na antipsihotike. Poleg ekstrapiramidnih simptomov lahko med znake povečane občutljivosti sodijo zmedenost, otopelost in nestabilna drža s pogostimi padci.

Priapizem

Poročali so, da antipsihotiki z zaviralnim delovanjem na adrenergične receptorje alfa (vključno z risperidonom) povzročajo priapizem. O pojavu priapizma so poročali tudi v postmarketinški uporabi peroralnega paliperidona. Paliperidon je aktivni presnovek risperidona. Bolnike je treba poučiti, da poiščejo zdravniško pomoč, če priapizem ne izveni v 4 urah.

Uravnavanje telesne temperature

Antipsihotikom pripisujejo motenje sposobnosti telesa za zniževanje temperature telesnega jedra. Pri predpisovanju zdravila Xeplion bolnikom, ki se lahko znajdejo v okoliščinah, ko se poviša temperatura jedra, npr. naporna telesna vadba, izpostavljenost skrajni vročini, sočasno jemanje zdravil z antiholinergičnim delovanjem ali dehidracija, svetujemo ustrezno oskrbo.

Venski trombembolizem

Pri bolnikih, ki so jemali antipsihotike, so poročali o pojavu venskega trombembolizma (VTE- venous thromboembolism). Bolniki, ki jemljejo antipsihotike, imajo pogosto pridobljene dejavnike tveganja za VTE. Zato je pred in med zdravljenjem z zdravilom Xeplion treba preveriti vse dejavnike tveganja za VTE in uvesti preventivne ukrepe.

Antiemetično delovanje

V predkliničnih študijah paliperidona so opazili antiemetično delovanje. Če se to pojavi pri človeku, lahko prikrije znake in simptome prevelikega odmerjanja nekaterih zdravil ali stanj, kot so ileus, Reyev sindrom in možganski tumor.

Injiciranje

Pazimo, da zdravila Xeplion pomotoma ne injiciramo v krvno žilo.

Sindrom ohlapne šarenice

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili z antagonističnim učinkom na receptorje alfa-1a, kakršno je tudi zdravilo Xeplion (glejte poglavje 4.8), so med operacijo sive mreže opazili sindrom ohlapne šarenice (IFIS).

IFIS lahko poveča tveganje za nastanek zapletov na očeh med operacijo in po operaciji. Očesni kirurg mora biti pred operacijo seznanjen, če bolnik jemlje oziroma je jemal zdravila z antagonističnim učinkom na receptorje alfa-1a. Možnih koristi ukinitve zdravljenja z zaviralci receptorjev alfa-1 pred operacijo sive mreže niso ugotovili in jih je treba pretehtati glede na tveganja ob ukinitvi antipsihotičnega zdravljenja.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasnem predpisovanju zdravila Xeplion z zdravili, za katere je znano, da podaljšajo interval QT, npr. antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, dizopiramid), antiaritmiki razreda III (npr. amiodaron, sotalol), nekateri antihistaminiki, nekateri drugi antipsihotiki in nekateri antimalariki (npr. meflokin), morate biti previdni. Ta seznam je okviren in ne vsebuje vseh učinkovin.

Možnost, da bo zdravilo Xeplion vplivalo na druga zdravila

Ni pričakovati, da bi paliperidon povzročil klinično pomembne farmakokinetične interakcije z zdravili, ki se presnavljajo preko citokroma P-450.

Ker paliperidon primarno deluje na osrednje živčevje (glejte poglavje 4.8), je treba zdravilo Xeplion uporabljati previdno v kombinaciji z drugimi zdravili, ki tudi delujejo na osrednje živčevje, kot so anksiolitiki, večina antipsihotikov, uspavalna, opioidi in podobno ali z alkoholom.

Paliperidon ima lahko antagonističen učinek na levodopo in druge agoniste dopamina. Če je ta kombinacija, predvsem v zadnjem stadiju Parkinsonove bolezni, vseeno potrebna, je treba predpisati najmanjši učinkoviti odmerek vsakega od teh zdravil.

Zdravilo Xeplion lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.4), zato lahko pri sočasnem uporabi zdravila Xeplion in drugih zdravil z enakim delovanjem, kot so drugi antipsihotiki, triciklični antidepresivi, mogoče opaziti aditivni učinek.

Če se paliperidon uporablja sočasno z zdravili, ki znižajo prag za epileptične napade (ko so fenotiazini ali butirofenoni, triciklični antidepresivi ali selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), tramadol meflokin itd.), je potrebna previdnost.

Sočasna uporaba peroralnih tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem v stanju dinamičnega ravnovesja (12 mg na dan) in tablet natrijevega valproata/valprojske kisline (divalproeks) s podaljšanim sproščanjem (500 mg do 2000 mg enkrat na dan) ni vplivala na farmakokinetiko valproata v stanju dinamičnega ravnovesja.

Študij medsebojnega delovanja zdravila Xeplion in litija niso izvedli, vendar ni verjetno, da bo prišlo do farmakokinetične interakcije.

Možnost, da bodo druga zdravila vplivala na zdravilo Xeplion

Študije *in vitro* kažejo, da sta encima CYP2D6 in CYP3A4 minimalno vključena v presnovo paliperidona, vendar ni *in vitro* in *in vivo* znakov, da imata ta dva izoenzima pomembno vlogo pri presnovi paliperidona. Pri sočasni uporabi peroralnega paliperidona in paroksetina, močnega zaviralca encima CYP2D6, ni bilo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko paliperidona.

Sočasna uporaba peroralnega paliperidona s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan in 200 mg karbamazepina dvakrat na dan je zmanjšala povprečne vrednosti C_{max} in AUC paliperidona v stanju dinamičnega ravnovesja za približno 37%. To zmanjšanje je, v veliki meri, povzročeno s 35% povečanjem ledvičnega očistka paliperidona, verjetno zaradi indukcije ledvičnega P-gp s karbamazepinom. Majhno zmanjšanje količine učinkovine, ki se izloči nespremenjena z urinom kaže, da ima sočasno jemanje s karbamazepinom majhen učinek na metabolizem preko CYP ali biološko uporabnost paliperidona. Pri večjih odmerkih karbamazepina se lahko pojavi večje zmanjšanje koncentracij paliperidona v plazmi. Ob uvajanju karbamazepina je treba odmerek zdravila Xeplion ponovno oceniti in ga po potrebi povečati. Ob prekinitvi karbamazepina je treba odmerek zdravila Xeplion ponovno oceniti in po potrebi zmanjšati.

Sočasna uporaba enkratnega 12 mg odmerka peroralnega paliperidona s podaljšanim sproščanjem in tablet natrijevega divalproeksa s podaljšanim sproščanjem (dve tableti po 500 mg enkrat na dan) je za približno 50% povečala vrednosti C_{max} in AUC paliperidona, kar je verjetno posledica povečane absorpcije. Ker niso opazili nobenega učinka na sistemski očistek, ne pričakujejo klinično pomembne interakcije med tabletami natrijevega divalproeksa s podaljšanim sproščanjem in intramuskularno injiciranim zdravilom Xeplion. Te interakcije z zdravilom Xeplion niso preučevali.

Sočasna uporaba zdravila Xeplion in risperidona ali peroralnega paliperidona

Paliperidon je glavni aktivni presnovek risperidona, zato je pri daljši sočasni uporabi zdravila Xeplion in risperidona ali peroralnega paliperidona potrebna previdnost. Podatki o varnosti sočasne uporabe zdravila Xeplion in drugih antipsihotikov so omejeni.

Sočasna uporaba zdravila Xeplion in psihostimulansov

Kombinirana uporaba psihostimulansov (metilfenidata) in paliperidona lahko ob spremembi enega ali obeh zdravil povzroči ekstrapiramidne simptome (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi paliperidona med nosečnostjo ni zadostnih podatkov. V študijah na živalih intramuskularno injicirani paliperidonijev palmitat in peroralni paliperidon nista bila teratogena, opazili pa so druge vrste reprodukcijske toksičnosti (glejte poglavje 5.3). Pri novorojenčkih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni paliperidonu, obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu

sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojenčke skrbno nadzirati. Zdravila Xeplion ne smete uporabljati med nosečnostjo, če ni nujno.

Dojenje

Paliperidon se izloča v materino mleko v tolikšni meri, da bi verjetno vplival na dojenčka, če bi doječa mati jemala terapevtske odmerke zdravila. Med dojenjem matere ne smejo jemati zdravila Xeplion.

Plodnost

V nekliničnih študijah niso opazili pomembnih učinkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Paliperidon ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji zaradi možnega delovanja na živčevje in vid, kot so sedacija, somnolenca, sinkopa in zamegljen vid (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnikom svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo s stroji, dokler ne bodo poznali svoje individualne občutljivosti za zdravilo Xeplion.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, so bili nespečnost, glavobol, anksioznost, okužba zgornjih dihal, reakcija na mestu injiciranja, parkinsonizem, povečana telesna masa, akatizija, agitacija, sedacija/somnolenca, navzea, obstipacija, omotica, mišično-skeletna bolečina, tahikardija, tremor, bolečina v trebuhu, bruhanje, driska, utrujenost in distonija. Kaže, da so akatizija in sedacija/somnolenca odvisni od odmerka.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

O pogostnosti naslednjih neželenih učinkov paliperidona so poročali v kliničnih preskušanjih paliperidonijevega palmitata. Pri navajanju pogostnosti neželenih učinkov so uporabljeni naslednji izrazi in pogostnosti: *zelo pogosti* ($\geq 1/10$), *pogosti* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *občasni* ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), *redki* ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), *zelo redki* ($< 1/10\,000$) in *neznana pogostnost* (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinki				Neznana ^a pogostnost
	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	
Infekcijske in parazitske bolezni		okužba zgornjih dihal, okužba sečil, gripa	pljučnica, bronhitis, okužba dihal, sinuzitis, cistitis, okužba ušesa, tonzilitis, onihomikoza, celulitis podkožni absces	okužba očesa, akarodermatitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			zmanjšano število levkocitov, anemija	nevtropenija, trombocitopenija, povečano število eozinofilcev	agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost		anafilaktična reakcija

Bolezni endokrinega sistema		hiperprolaktinemija ^b		motnje v izločanju antidiuretičnega hormona, prisotnost glukoze v urinu	
Presnovne in prehranske motnje		hiperglikemija, povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase, zmanjšan apetit	sladkorna bolezen ^d , hiperinsulinemija, povečan apetit, anoreksija, povečana koncentracija trigliceridov v krvi, povečana koncentracija holesterola v krvi	diabetična ketoacidoza ^e , hipoglikemija, polidipsija	zastрупitev z vodo
Psihiatrične motnje	nespečnost ^e	agitacija, depresija, anksioznost	motnje spanja, manija, zmanjšan libido, nervoznost, nočne more	katatonija, stanje zmedenosti, somnambulizem, čustvena otopelost, anorgazmija	s spanjem povezane motnje hranjenja
Bolezni živčevja		parkinsonizem ^c , akatizija ^c , sedacija/somnolenca, distonija ^c , omotičnost, diskinezija ^c , tremor, glavobol	tardivna diskinezija, sinkopa, psihomotorična hiperaktivnost, posturalna omotica, motnje pozornosti, disartrija, disgevizija, hipestezija, parestezija	nevroleptični maligni sindrom, možganska ishemija, neodzivnost na dražljaje, izguba zavesti, zmanjšana stopnja zavesti, konvulzije ^e , motnje ravnotežja, motnje v koordinaciji, tresenje glave	diabetična koma
Očesne bolezni			zamegljen vid, konjunktivitis, suhe oči	glavkom, motnja premikanja oči, obračanje oči, fotofobija, povečano solzenje, očesna hiperemija	sindrom ohlapne šarenice (medoperativni)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavica, tinitus, bolečina v ušesu		
Srčne bolezni		tahikardija	atrioventrikularni blok, motnje prevajanja, podaljšan interval QT na elektrokardiogramu, sindrom posturalne ortostatske tahikardije, bradikardija, nenormalen elektrokardiogram, palpitacije	atrijska fibrilacija, sinusna aritmija	

Žilne bolezni		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska hipotenzija	pljučna embolija, venska tromboza, rdečica	ishemija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj, kongestija nosne sluznice	dispneja, faringolaringealna bolečina, epistaksa	sindrom apneje v spanju, pljučna kongestija, kongestija dihalnih poti, poki v pljučih, piskajoče dihanje	hiperventilacija, aspiracijska pljučnica, disfonija
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu, bruhanje, navzea, obstipacija, driska, dispepsija, zobobol	neudobje v trebuhu, gastroenteritis, disfagija, suha usta, flatulenca	pankreatitis, zapora črevesa, otečen jezik, inkontinenca blata, fekalom, heilitis	ileus
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povečana koncentracija transaminaz,	povečana koncentracija gama-glutamil transferaze, zvišane koncentracije jetrnih encimov		zlatenica
Bolezni kože in podkožja			urtikarija, srbenje, izpuščaj, alopecija, ekcem, suha koža, eritem, akne	medikamentozni izpuščaj, hiperkeratoza, seboroični dermatitis, prhljaj	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, angioedem, sprememba barve kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišično-skeletna bolečina, bolečine v hrbtu, artralgiija	povečana koncentracija kreatin fosfokinaze v krvi, mišični krči, otrdelost sklepov, šibkost mišic	rabdiomioliza, otekanje sklepov	nenormalna telesna drža
Bolezni sečil			inkontinenca urina, polakiurija, disurija	zastoj urina	
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju					sindrom odtegnitve zdravila pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk		amenoreja	erektilna disfunkcija, motnje ejakulacije, menstrualne motnje ^e , ginekomastija, galaktoreja, spolna disfunkcija, bolečine v dojkah	priapizem, neprijeten občutek v dojkah, nabreklost dojk, povečanje dojk, izcedek iz nožnice	

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija, astenija, utrujenost, reakcija na mestu injiciranja	edem obraza, edem ^c , povišana telesna temperatura, nenormalna drža, bolečina v prsnem košu, neprijeten občutek v prsnem košu, splošno slabo počutje, induracija	hipotermija, mraženje, žeja, sindrom odtegnitve zdravila, absces na mestu injiciranja, celulitis na mestu injiciranja, cista na mestu injiciranja, hematoma na mestu injiciranja	znižana telesna temperatura, nekroza na mestu injiciranja, razjeda na mestu injiciranja
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			padci		

^a V kliničnih preskušanjih s paliperidonijevim palmitatom neželenih učinkov niso opazili, zato je njihova pogostnost opredeljena kot "neznana". Izhajajo iz spontanega poročila v obdobju trženja in njihove pogostnosti ni mogoče določiti, ali iz podatkov kliničnih preskušanj in/ali poročila v obdobju trženja z risperidonom (katera koli oblika) ali peroralnim paliperidonom.

^b Glejte 'hiperprolaktinemija' spodaj.

^c Glejte 'ekstrapiramidni simptomi' spodaj.

^d V s placebom nadzorovanih preskušanjih so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Xeplion poročali o sladkorni bolezni pri 0,32% bolnikov v primerjavi s 0,39% bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. V kliničnih preskušanjih je bila skupna pojavnost pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Xeplion 0,65%.

^e **Nespečnost vključuje:** težave ob uspanju, prebujanje ponoči; **Konvulzije vključujejo:** konvulzije tipa grand mal; **Edem vključuje:** generaliziran edem, periferni edem, testasti edem; **Motnje menstruacije vključujejo:** zapoznelo menstruacijo, neredne menstruacije, oligomenorejo.

Neželeni učinki, opaženi pri zdravilih z risperidonom

Paliperidon je aktivni presnovek risperidona, zato sta njuna profila neželenih učinkov (peroralne oblike in injicije) povezana.

Opis izbranih neželenih učinkov

Anafilaktična reakcija

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so dobro prenašali peroralni risperidon ali peroralni paliperidon, poročali o redkih primerih anafilaktične reakcije po injekciji zdravila Xeplion (glejte poglavje 4.4).

Reakcije na mestu injiciranja

Najpogostejši neželeni učinek, povezan z mestom injiciranja, je bila bolečina. Večina teh reakcij je bila blaga do zmerna. V vseh študijah faze 2 in 3 z zdravilom Xeplion se je pogostnost in intenzivnost bolečine na mestu injiciranja, ki so jo ocenjevali z vizualno analogno skalo (VAS), sčasoma zmanjšala. Injiciranje v deltoidno mišico so bolniki ocenili kot rahlo bolj boleče kot injiciranje v glutealno mišico. Ostale reakcije na mestu injiciranja, ki so vključevale induracijo (pogosta), srbenje (občasno) in nodulose (redki), so bile večinoma blage.

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

EPS so vključevali združeno analizo naslednjih terminov: parkinsonizem (vključuje prekomerno izločanje sline, otrdelost mišic in skeleta, parkinsonizem, slinjenje, rigidnost zobatega kolesa, bradikinezijo, hipokinezijo, obraz maske, mišična napetost, akinezija, okorel vrat, rigidnost mišic, parkinsonska drža in nenormalni gabelarni refleksi, parkinsonski tremor v mirovanju); akatizija (vključuje akatizijo, nemir, hiperkinezijo, sindrom nemirnih nog); diskinezija (vključuje diskinezijo, trzanje mišic, horeoatetozo, atetozo, in mioklonus); distonija (vključuje distonijo, hipertonijo, tortikolis, nenadzorovano krčenje mišic, krčenje mišic, blefarospazem, okulogiracijo, paralizo jezika, obrazne krče, laringospazem, miotonijo, opistotonus, orofaringealne krče, plevrototonus, krč jezika in trizmus) in tremor. Potrebno je opozoriti, da je vključen širši spekter simptomov, ki niso nujno ekstrapiramidnega izvora.

Povečanje telesne mase

V 13-tedenski študiji, s 150 mg uvajalnim odmerkom, so pri deležu preiskovancev z nenormalnim povečanjem telesne mase $\geq 7\%$ opazili z odmerkom povezan trend. Incidenca povečanja telesne mase v skupini, ki je prejela placebo je bila 5% ter 6, 8 in 13% v skupinah, ki so prejemale zdravilo Xeplion v odmerku 25, 100 oziroma 150 mg.

Med 33-tedenskim odprtim prehodnim/vzdrževalnim obdobjem preskušanja dolgotrajnega preprečevanja ponovitve bolezni je to merilo doseglo 12% preiskovancev, ki so jih zdravili z zdravilom Xeplion (povečanje telesne mase za $\geq 7\%$ od dvojno slepe faze do zaključka); povprečna sprememba telesne mase (standardni odklon) od začetka odprte faze je bila +0,7 (4,79) kg.

Hiperprolaktinemija

V kliničnih preskušanjih so pri preiskovancih obeh spolov opazili povečanje mediane vrednosti serumskega prolaktina pri zdravljenju z zdravilom Xeplion. O neželenih pojavih, ki bi lahko bili povezani s prolaktinom (amenoreja, galaktoreja, motnje menstruacije, ginekomastija) pa so poročali pri skupaj $< 1\%$ preiskovancev.

Učinki pri skupini zdravil

Pri uporabi antipsihotikov lahko pride do podaljšanja intervala QT, ventrikularnih aritmij (ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija), nenadne nepojasnjene smrti, srčnega zastoja in polimorfne ventrikularne tahikardije (torsade de pointes).

Pri antipsihotikih so poročali o primerih venske tromboembolije, vključno s primeri pljučne embolije in globoke venske tromboze (neznana pogostnost).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Na splošno lahko pričakujemo znake in simptome, ki so posledica prekomernih farmakoloških učinkov paliperidona, to so zaspanost in sedacija, tahikardija, hipotenzija, podaljšanje intervala QT in ekstrapiramidni simptomi. Pri enem bolniku, ki je vzel prevelik odmerek peroralnega paliperidona, so poročali o tahikardiji torsade de pointes in ventrikularni fibrilaciji. V primeru akutnega prevelikega odmerjanja je treba upoštevati možnost, da je bolnik hkrati zaužil več zdravil.

Ravnanje

Pri oceni potrebe po zdravljenju in bolnikovega okrevanja je treba upoštevati podaljšano sproščanje zdravila in dolg razpolovni čas paliperidona. Specifičnega antidota za paliperidon ni. Uvesti je treba splošne podporne ukrepe. Vzpostavite in vzdržujte prehodno dihalno pot ter zagotovite zadostno oksigenacijo in ventilacijo.

Takoj je treba začeti spremljanje srca in ožilja, ki mora vključevati neprekinjeno elektrokardiografsko spremljanje zaradi morebitnih aritmij. Hipotenzijo in cirkulatorni kolaps je treba zdraviti z ustreznimi ukrepi, kot so dajanje intravenskih tekočin in/ali simpatikomimetikov. Če so ekstrapiramidni simptomi hudi, je treba uporabiti antiholinergik. S pozornim nadziranjem in spremljanjem je treba nadaljevati, dokler bolnik ne okreva.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, drugi antipsihotiki, oznaka ATC: N05AX13

Zdravilo Xeplion vsebuje racemat (+) in (-) paliperidona.

Mehanizem delovanja

Paliperidon je selektiven zaviralec učinkov monoaminov in njegove farmakološke lastnosti se razlikujejo od lastnosti klasičnih nevroleptikov. Paliperidon se močno veže na serotoninske receptorje 5-HT₂ in dopaminske receptorje D₂. Paliperidon zavira tudi adrenergične receptorje alfa-1 in v manjši meri tudi histaminske receptorje H₁ in adrenergične receptorje alfa-2. Farmakološko delovanje (+) in (-) enantiomera paliperidona je kvalitativno in kvantitativno podobno.

Paliperidon se ne veže na holinergične receptorje. Čeprav je paliperidon močan antagonist D₂ in menijo, da tako ublaži pozitivne simptome shizofrenije, v primerjavi s klasičnimi nevroleptiki povzroči manj katepsije in manj oslabi motorično funkcijo. Dominantni antagonizem serotonina v osrednjem živčevju lahko zmanjša nagnjenost paliperidona k povzročanju ekstrapiramidnih neželenih učinkov.

Klinična učinkovitost

Akutno zdravljenje shizofrenije

Učinkovitost zdravila Xeplion pri zdravljenju akutne shizofrenije so ugotavljali v štirih (eni 9-tedenski in treh 13-tedenskih) kratkotrajnih, dvojno slepih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah s fiksnim odmerkom pri hospitaliziranih odraslih bolnikih z akutnim relapsom, ki so ustrezali merilom za shizofrenijo DSM-IV. V teh študijah so fiksne odmerke zdravila Xeplion dajali 1., 8. in 36. dan v devettedenski študiji, v 13-tedenskih pa še 64. dan. Med akutnim zdravljenjem shizofrenije z zdravilom Xeplion ni bilo treba dodajati drugih peroralnih antipsihotikov. Primarni končni cilj učinkovitosti je bil skupna vrednost lestvice pozitivnih in negativnih sindromov (PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale), kot je prikazano v spodnji preglednici. Lestvica PANSS je validiran vprašalnik z več postavkami, sestavljen iz petih dejavnikov za ocenjevanje pozitivnih simptomov, negativnih simptomov, neorganiziranih misli, nenadzorovane sovražnosti/razburjenja in tesnobe/depresije. Funkcioniranje bolnikov so ocenjevali z lestvico za oceno osebnostnega in socialnega delovanja (PSP - Personal and Social Performance). PSP je validirana lestvica, ki jo izpolni zdravnik, meri pa osebno in socialno delovanje na štirih področjih: družbeno koristne dejavnosti (delo in študij), osebna in družbena razmerja, samooskrba ter moteče in agresivno vedenje.

V 13-tedenski študiji (n = 636) so primerjali tri fiksne odmerke zdravila Xeplion (uvajalno injiciranje 150 mg v deltoidno mišico, ki so mu sledili trije odmerki, injicirani v glutealno ali deltoidno mišico po 25 mg/4 tedne, 100 mg/4 tedne ali 150 mg/4 tedne) s placebom. Vsi trije odmerki zdravila Xeplion so bili učinkovitejši od placeba pri izboljševanju skupne vrednosti lestvice PANSS. V tej študiji so v skupinah, ki so ju zdravili s 100 mg/4 tedne in 150 mg /4 teden dokazali statistično pomembno superiornost rezultata PSP v primerjavi s placebom, pri skupini, ki so jo zdravili s 25 mg/4 tedne pa ne. Ti rezultati podpirajo učinkovitost med celotnim trajanjem zdravljenja in vrednosti lestvice PANSS, ki so jo opazili že 4. dan, pri čemer sta se v skupinah, ki sta prejemale 25 in 150 mg zdravila Xeplion, do osmega dneva pomembno razlikovala od placeba.

Druge študije so pokazale statistično pomembne rezultate v korist zdravila Xeplion, razen v eni študiji pri odmerku 50 mg (glejte spodnjo preglednico).

Skupna vrednost lestvice pozitivnih in negativnih sindromov shizofrenije (PANSS) – sprememba od izhodišča do končne točke – s prenosom zadnjega opažanja (LOCF) pri študijah R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 in R092670-PSY-3007: niz primarnih analiz učinkovitosti					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007* Srednja izhodiščna vrednost (SD) Srednja sprememba (SD) Vrednost p (v primerjavi s placebom)	n = 160 86,8 (10,31) -2,9 (19,26) --	n = 155 86,9 (11,99) -8,0 (19,90) 0,034	--	n = 161 86,2 (10,77) -11,6 (17,63) < 0,001	n = 160 88,4 (11,70) -13,2 (18,48) < 0,001
R092670-PSY-3003 Srednja izhodiščna vrednost (SD) Srednja sprememba (SD) Vrednost p (v primerjavi s placebom)	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 Srednja izhodiščna vrednost (SD) Srednja sprememba (SD) Vrednost p (v primerjavi s placebom)	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 Srednja izhodiščna vrednost (SD) Srednja sprememba (SD) Vrednost p (v primerjavi s placebom)	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	--

* V študiji R092670-PSY-3007 so uveljavljali odmerek 150 mg prvi dan dali vsem preiskovancem v skupinah, ki so jih zdravili z zdravilom Xeplion, nato je sledil dodeljeni odmerek.

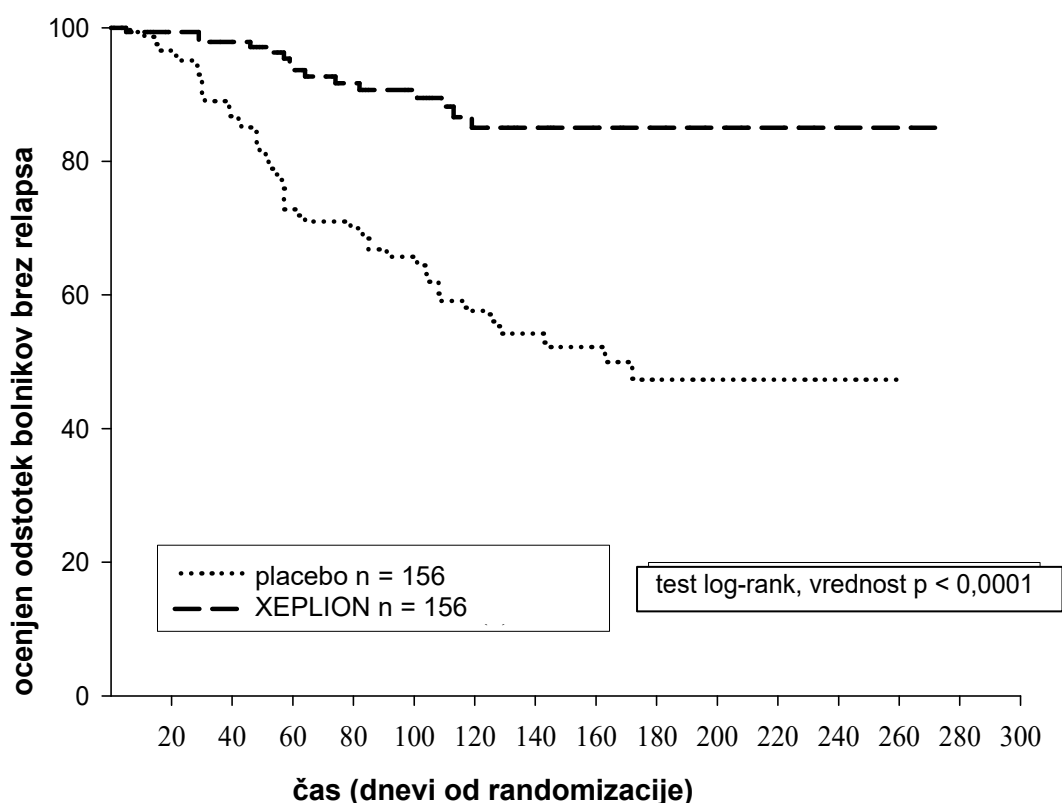
Opomba: negativna sprememba rezultata pomeni izboljšanje.

Vzdrževanje nadzora simptomov in zakasnitev relapsa shizofrenije

Učinkovitost zdravila Xeplion pri vzdrževanju nadzora simptomov in zakasnitvi relapsa shizofrenije so ugotovili v dolgotrajni, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji s spremenljivim odmerkom, v kateri je sodelovalo 849 odraslih (starostniki niso bili vključeni), ki so izpolnjevali merila za shizofrenijo DSM-IV. Ta študija je obsegala 33-tedensko odprto akutno zdravljenje in randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano fazo stabilizacije, s čemer so opazovali relapse, ter 52-tedensko odprto podaljšano obdobje. V tej študiji so zdravilo Xeplion dajali v odmerkih 25, 50, 75 in 100 mg enkrat na mesec; odmerek 75 mg je bil dovoljen samo v 52-tedenskem odprtem podaljškju.

Preiskovanci so v 9-tedenskem prehodnem obdobju prejeli fleksibilne odmerke (25-100 mg) zdravila Xeplion. Sledilo je 24-tedensko vzdrževalno obdobje, v katerem je morala biti vrednost PANSS ≤ 75 . Prilagajanje odmerjanja je bilo dovoljeno samo v prvih 12 tednih vzdrževalnega obdobja. Skupno 410 stabiliziranih bolnikov so naključno razporedili v skupino, ki je prejela zdravilo Xeplion (mediana trajanja 171 dni [razpon od 1 dneva do 407 dni]), ali v skupino, ki je prejela placebo (mediana trajanja 105 dni [razpon od 8 dni do 441 dni]), dokler ni prišlo do relapsa simptomov shizofrenije v različno dolgi dvojno slepi fazi. Preskušanje je bilo predčasno prekinjeno zaradi učinkovitosti zdravila, saj so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Xeplion, opazili

pomembno daljši čas do relapsa ($p < 0,0001$, slika 1) kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (razmerje tveganja = 4,32; 95% IZ: 2,4-7,7).



Slika 1: Kaplan-Meierjeva ocena časa do relapsa – vmesna analiza (niz vmesnih analiz pri populaciji, ki so jo nameravali zdraviti)

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila (EMA) je odstopila od obveznosti predložitve rezultatov študij zdravila Xeplion pri vseh podskupinah pediatrične populacije s shizofrenijo. Za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Paliperidonijev palmitat je ester palmitinske kisline in paliperidona in je predzdravilo paliperidona. Zaradi izjemno majhne topnosti v vodi se po intramuskularnem injiciranju paliperidonijev palmitat počasi raztaplja, nato pride do hidrolize v paliperidon in absorpcije v sistemski krvi obtok. Po enkratnem intramuskularnem odmerku se koncentracije paliperidona v plazmi postopoma večajo in pri mediani vrednosti T_{max} 13 dni dosežejo največje koncentracije v plazmi. Sproščanje zdravilne učinkovine se začne že 1. dan in traja vsaj 4 mesece.

Po intramuskularnem injiciranju enkratnih odmerkov (25-150 mg) v deltoidno mišico so v povprečju opazili za 28% večjo vrednost C_{max} kot pri injiciranju v glutealno mišico. Uvajalni intramuskularni injiciranja v deltoidno mišico (150 mg prvi dan in 100 mg osmi dan) omogočata hitro doseganje terapevtske koncentracije. Mehanizem sproščanja in režim odmerjanja zdravila Xeplion zagotavljata vzdrževanje terapevtskih koncentracij. Po injiciranju zdravila Xeplion v odmerkih od 25 do 150 mg je bila skupna izpostavljenost paliperidonu sorazmerna z odmerkom. C_{max} pa je bila manj kot sorazmerna z odmerki, večjimi od 50 mg. Povprečno razmerje med najvišjo in najnižjo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja pri 100 mg odmerku zdravila Xeplion je bilo po injiciranju v glutealno mišico

1,8, v deltoidno pa 2,2. Mediana vrednost navideznega razpolovnega časa paliperidona po injiciranju zdravila Xeplion v razponu odmerkov od 25 do 150 mg je bila od 25 do 49 dni.

Absolutna biološka uporabnost paliperidonijevega palmitata po injiciranju zdravila Xeplion je 100%.

Po injiciranju paliperidonijevega palmitata se (+) in (-) enantiomera med seboj pretvorita tako, da je razmerje AUC med (+) in (-) enantiomerom približno 1,6-1,8.

Vezava racemnega paliperidona na plazemske beljakovine je približno 74%.

Biotransformacija in izločanje

En teden po uporabi enkratnega peroralnega odmerka 1 mg ¹⁴C-paliperidona s takojšnjim sproščanjem, se je 59% odmerka izločilo nespremenjenega z urinom, kar kaže, da se paliperidon v jetrih ne presnavlja v veliki meri. Približno 80% uporabljene radioaktivnosti so odkrili v urinu, 11% pa v blatu. *In vivo* so odkrili štiri presnovne poti, od katerih nobena ni predstavljala več kot 6,5% odmerka: dealkilacija, hidroksilacija, dehidrogenacija in cepitev benzizoksazola. Čeprav študije *in vitro* kažejo da pri presnovi paliperidona sodelujeta tudi encima CYP2D6 in CYP3A4, *in vivo* ni dokazov, da bi ta dva izoencima imela pomembno vlogo pri presnovi paliperidona. Analize populacijske farmakokinetike niso pokazale nobene razlike v navideznem očistku paliperidona po zaužitju peroralnega paliperidona med bolniki s hitro in počasno presnovo substratov encima CYP2D6. Študije *in vitro* na človeških jetrnih mikrosomih so pokazale, da paliperidon bistveno ne zavira presnove zdravil, ki se presnavljajo z izoencimi citokroma P450, vključno s CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 in CYP3A5.

Študije *in vitro* so pokazale, da je paliperidon substrat P-gp in šibek zaviralec P-gp pri velikih koncentracijah. Podatkov *in vivo* ni, klinična pomembnost pa ni znana.

Dolgodelujoči injicirani paliperidonijev palmitat v primerjavi s peroralnim paliperidonom s podaljšanim sproščanjem

Zdravilo Xeplion je zasnovano tako, da se daje paliperidon en mesec, medtem ko se peroralni paliperidon s podaljšanim sproščanjem jemlje vsak dan. Uvajalni režim zdravila Xeplion (150 mg/100 mg v deltoidno mišico 1. dan/8. dan) je bil zasnovan tako, da hitro dosežemo koncentracije paliperidona v stanju dinamičnega ravnovesja, kadar se zdravljenje uvaja brez peroralnih zdravil.

Na splošno so bile celokupne plazemske koncentracije zdravila Xeplion ob uvajanju znotraj v razponu izpostavljenosti 6-12 mg peroralnega paliperidona s podaljšanim sproščanjem. Uporaba uvajalnega režima zdravila Xeplion je omogočila, da so plazemske koncentracije pri bolnikih ostale znotraj razpona izpostavitve 6-12 mg peroralnega paliperidona s podaljšanim sproščanjem, tudi v dnevih pred naslednjim odmerkom (8. in 36. dan). Zaradi razlike v mediani farmakokinetičnih profilov med obema zdraviloma, je pri neposredni primerjavi njunih farmakokinetičnih lastnosti potrebna previdnost.

Okvara jeter

Paliperidon se v jetrih presnavlja v manjšem obsegu. Čeprav zdravila Xeplion niso preučevali pri bolnikih z okvaro jeter, pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni treba prilagajati odmerka. V študiji peroralnega paliperidona pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici) so bile koncentracije prostega paliperidona v plazmi podobne kot pri zdravih preiskovancih. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter paliperidona niso preučevali.

Okvara ledvic

Izločanje enkratnega odmerka 3 mg paliperidona v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem so preučevali pri preiskovancih z različnimi stopnjami delovanja ledvic. Izločanje paliperidona se je zmanjšalo skladno z oceno zmanjševanja očistka kreatinina. Skupni očistek paliperidona se je pri

preiskovancih z okvaro ledvic v povprečju zmanjšal za 32% pri blagi ($\text{CrCl} = 50$ do < 80 ml/min), 64% pri zmerni ($\text{CrCl} = 30$ do < 50 ml/min) in 71% pri hudi ($\text{CrCl} = 10$ do < 30 ml/min) ledvični okvari, kar je skladno s povprečnim povečanjem izpostavitve (AUC_{inf}) 1,5-, 2,6- oziroma 4,8-krat v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Zaradi majhnega števila podatkov o zdravlilu Xeplion pri preiskovancih z blago okvaro ledvic in farmakokinetičnih simulacij je priporočeno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Populacijske farmakokinetične analize niso pokazale nobenih razlik v farmakokinetiki zdravila pri uporabi v različnih starostnih skupinah.

Indeks telesne mase (ITM)/telesna masa

Farmakokinetične študije paliperidonijevega palmitata so pokazale nekoliko manjše (10-20%) koncentracije paliperidona v plazmi pri bolnikih s prekomerno telesno maso v primerjavi z bolniki z normalno telesno maso (glejte poglavje 4.2).

Rasa

Analiza farmakokinetike populacije iz študij s peroralnim paliperidonom ne kaže na z raso povezane razlike v farmakokinetiki paliperidona po uporabi zdravila Xeplion.

Spol

Med moškimi in ženskami niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik.

Kajenje

Na podlagi študij *in vitro*, v katerih so uporabili humane jetrne encime, so ugotovili, da paliperidon ni substrat za encim CYP1A2, zato kajenje ne bi smelo vplivati na farmakokinetiko paliperidona. Vpliv kajenja na farmakokinetiko paliperidona pri uporabi zdravila Xeplion niso preučevali. Analiza farmakokinetike populacije podatkov na osnovi peroralnega paliperidona v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem je pokazala nekoliko manjšo izpostavljenost paliperidonu pri kadilcih kot pri nekadilcih. Razlika verjetno ni klinično pomembna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti z večkratnimi odmerki intramuskularno injiciranega paliperidonijevega palmitata (v obliki 1-mesečnih injekcij) in peroralnega paliperidona na podganah in psih so večinoma pokazale farmakološke učinke, kot so sedacija ter učinki prolaktina na mlečne žleze in spolovila. Pri živalih, ki jim aplicirali paliperidonijev palmitat, so opazili vnetno reakcijo na mestu intramuskularnega injiciranja. V nekaterih primerih se je pojavil absces.

V študijah reprodukcije pri podganah z uporabo peroralnega risperidona, ki se, tako pri podganah kot pri človeku, v velikem obsegu pretvarja v paliperidon, so opazili neželene učinke v smislu zmanjšanje porodne teže in preživetja mladičev. Po intramuskularnem injiciranju paliperidonijevega palmitata brejim podganam, pri čemer je bil največji odmerek (160 mg/kg/dan), kar ustreza 4,1-kratni izpostavljenosti pri največjem priporočenem odmerku (150 mg) pri človeku, niso opazili toksičnosti za zarodek ali malformacij. Drugi antagonisti dopamina so po odmerjanju brejim živalim povzročili negativne učinke na učenje in motorični razvoj mladičev.

Paliperidonijev palmitat in paliperidon nista bila genotoksična. V študijah kancerogenosti peroralnega paliperidona na podganah in miših so opazili povečano pogostnost adenomov hipofize (pri miših), adenomov endokrinega dela trebušne slinavke (pri podganah) in adenomov mlečnih žlez (pri obeh vrstah). Kancerogenost intramuskularno injiciranega paliperidonijevega palmitata so ocenili pri podganah. Pri odmerkih 10, 30 in 60 mg/kg/mesec je bila pojavnost adenokarcinomov mlečnih žlez pri

samicah podgan statistično značilno povečana. Pri podganjih samcih so ugotovili statistično značilno povečanje pojavnosti adenomov in karcinomov mlečnih žlez, in sicer pri odmerkih 30 in 60 mg/kg/mesec, kar je enako 1,2-oziroma 2,2-kratni izpostavljenosti največjemu priporočenemu odmerku pri človeku (150 mg). Ti tumorji so lahko povezani s podaljšanim antagonističnim delovanjem na dopaminskih receptorjih D2 in hiperprolaktinemijo. Pomen teh ugotovitev pri glodalcih za tveganje pri človeku ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polisorbat 20
polietilenglikol 4000
citronska kislina monohidrat
brezvodni natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

25 mg

0,25 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (kopolimer cikloolefina) z batnim zamaškom, varovalom in vrhnjo zaporko (iz bromobutilne gume) ter varnostno iglo velikosti 0,72 mm x 38,1 mm (1½ palca, velikost 22) in varnostno iglo velikosti 0,64 mm x 25,4 mm (1 palec, velikost 23).

50 mg

0,5 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (kopolimer cikloolefina) z batnim zamaškom, varovalom in vrhnjo zaporko (iz bromobutilne gume) ter varnostno iglo velikosti 0,72 mm x 38,1 mm (1½ palca, velikost 22) in varnostno iglo velikosti 0,64 mm x 25,4 mm (1 palec, velikost 23).

75 mg

0,75 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (kopolimer cikloolefina) z batnim zamaškom, varovalom in vrhnjo zaporko (iz bromobutilne gume) ter varnostno iglo velikosti 0,72 mm x 38,1 mm (1½ palca, velikost 22) in varnostno iglo velikosti 0,64 mm x 25,4 mm (1 palec, velikost 23).

100 mg

1 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (kopolimer cikloolefina) z batnim zamaškom, varovalom in vrhnjo zaporko (iz bromobutilne gume) ter varnostno iglo velikosti 0,72 mm x 38,1 mm (1½ palca, velikost 22) in varnostno iglo velikosti 0,64 mm x 25,4 mm (1 palec, velikost 23).

150 mg

1,5 ml suspenzije v napoljnjeni injekcijski brizgi (kopolimer cikloolefina) z batnim zamaškom, varovalom in vrhnjo zaporko (iz bromobutilne gume) ter varnostno iglo velikosti 0,72 mm x 38,1 mm (1½ palca, velikost 22) in varnostno iglo velikosti 0,64 mm x 25,4 mm (1 palec, velikost 23).

Velikosti pakiranja:

Ena škatla vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo in 2 igli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04. marec 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 16. december 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

DD/MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Xeplion 150 mg in Xeplion 100 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 234 mg paliperidonijevega palmitata v 1 ml, kar ustreza 150 mg paliperidona.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 156 mg paliperidonijevega palmitata v 1,5 ml, kar ustreza 100 mg paliperidona.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Suspenzija je bela do sivkastobela. Vrednost pH suspenzije je nevtralna (približno 7,0).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xeplion je indicirano za vzdrževalno zdravljenje shizofrenije pri odraslih bolnikih, stabiliziranih s paliperidonom ali risperidonom.

Pri določenih bolnikih s shizofrenijo, ki so se v preteklosti odzvali na zdravljenje s peroralnim paliperidonom ali risperidonom, lahko zdravilo Xeplion uporabljamo brez predhodne stabilizacije s peroralnim zdravilom, če so psihotični simptomi blagi do zmerni in je potrebno zdravljenje z dolgodelujočim zdravilom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeno je, da se zdravilo Xeplion uvede s prvim začetnim odmerkom 150 mg (1. dan zdravljenja) in drugim začetnim odmerkom 100 mg (8. dan zdravljenja). Oba odmerka je treba injicirati v deltoidno mišico, da hitro dosežemo terapevtske koncentracije (glejte poglavje 5.2). Tretji odmerek (mesečni vzdrževalni odmerek) je treba injicirati en mesec po drugem začetnem odmerku. Priporočeni mesečni vzdrževalni odmerek je 75 mg; nekaterim bolnikom koristijo manjši ali večji odmerki, ki so v priporočenem razponu odmerkov od 25 do 150 mg. Odmerek je odvisen od prenašanja zdravila in/ali učinkovitosti pri posameznem bolniku. Bolniki s prekomerno telesno maso bodo morda potrebovali odmerke v zgornjem delu razpona (glejte poglavje 5.2). Po drugem začetnem odmerku lahko mesečni vzdrževalni odmerek injiciramo v deltoidno ali glutealno mišico.

Vzdrževalni odmerek lahko prilagajamo mesečno. Pri prilagajanju odmerka je treba upoštevati podaljšano sproščanje zdravila Xeplion (glejte poglavje 5.2), saj se celotni učinek vzdrževalnih odmerkov lahko razvije po več mesecih.

Prehod s peroralnega paliperidona s podaljšanim sproščanjem ali peroralnega risperidona na zdravilo Xeplion

Zdravilo Xeplion je treba uvesti kot je opisano na začetku poglavja 4.2. Bolniki, ki so bili predhodno stabilizirani z različnimi odmerki tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem, lahko z mesečnim vzdrževalnim zdravljenjem z injekcijo zdravila Xeplion dosežejo podobno izpostavljenost

paliperidonu v stanju dinamičnega ravnovesja. Vzdrževalni odmerki zdravila Xeplion, potrebni za doseganje podobne izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja so:

Odmerki tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem in zdravila Xeplion, potrebni za doseganje podobne izpostavljenosti paliperidonu v stanju dinamičnega ravnovesja, med vzdrževalnim zdravljenjem	
Predhodni odmerek tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem	Injicirano zdravilo Xeplion
3 mg na dan	25-50 mg na mesec
6 mg na dan	75 mg na mesec
9 mg na dan	100 mg na mesec
12 mg na dan	150 mg na mesec

Predhodno zdravljenje s peroralnim paliperidonom ali peroralnim risperidonom lahko prekinemo ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Xeplion. Nekaterim bolnikom lahko koristi postopna prekinitev. Pri nekaterih bolnikih, ki preidejo z večjih odmerkov peroralnega paliperidona (tj. 9-12 mg na dan) na injiciranje zdravila Xeplion v glutealno mišico, lahko pride v prvih 6 mesecih po menjavi do manjše plazemske izpostavljenosti. Zato bi lahko zdravilo prvih 6 mesecev injicirali tudi v deltoidno mišico

Prehod z dolgodeljujoče injekcije risperidona na zdravilo Xeplion

Kadar preidemo z dolgodeljujoče injekcije risperidona, zdravilo Xeplion bolniku uvedemo ob naslednjem načrtovanem injiciranju. Potem je treba nadaljevati z injiciranjem zdravila Xeplion v mesečnih presledkih. Enotedensko uvajalno odmerjanje (intramuskularni injekciji ob dnevih 1 in 8), kot je opisano v poglavju 4.2, ni potrebno. Bolniki, stabilizirani na različnih odmerkih dolgodeljujoče injekcije risperidona, lahko med vzdrževalnim zdravljenjem z mesečnimi odmerki zdravila Xeplion dosežejo podobno izpostavljenost paliperidonu v stanju dinamičnega ravnovesja, pri čemer je treba upoštevati naslednje:

Odmerki dolgodeljujočega injiciranega risperidona in zdravila Xeplion, potrebni za doseganje podobne izpostavljenosti paliperidonu v stanju dinamičnega ravnovesja	
Predhodni odmerek injiciranega dolgodeljujočega risperidona	Injicirano zdravilo Xeplion
25 mg vsaka 2 tedna	50 mg na mesec
37,5 mg vsaka 2 tedna	75 mg na mesec
50 mg vsaka 2 tedna	100 mg na mesec

Zdravljenje z antipsihotičnim zdravilom je treba prekiniti skladno z navodilom za predpisovanje zadevnega zdravila. Če prekinemo zdravljenje z zdravilom Xeplion je treba upoštevati njegovo podaljšano sproščanje. Potrebo po zdravilih proti ekstrapiramidnim simptomom je treba redno spremljati.

Spuščeni odmerki

Preprečevanje spuščeni odmerkov

Priporočeno je, da se drugi uvajalni odmerek zdravila Xeplion injicira en teden po prvem odmerku. Da preprečite spuščanje odmerka, lahko bolnikom drugi odmerek injicirate tudi 4 dni pred tedenskim časovnim rokom (8. dan) ali 4 dni po njem. Prav tako se priporoča, da se tretji odmerek in vsi nadaljnji odmerki ki sledijo uvajanju, injicirajo enkrat na mesec. Da preprečite spuščanje mesečnega odmerka, lahko zdravilo injicirate do 7 dni pred mesečnim časovnim rokom ali 7 dni po njem.

Če zamudimo ciljni datum za drugo injiciranje zdravila Xeplion (8. dan \pm 4 dni), je priporočeno ponovno uvajanje odvisno od časa, ki je pretekel od prvega injiciranja.

Spuščen drugi uvajalni odmerek (< 4 tedne od prvega injiciranja)

Če je od prvega injiciranja preteklo manj kot 4 tedne, je treba bolniku čim prej injicirati drugi 100-miligramski odmerek v deltoidno mišico. Tretje injiciranje zdravila Xeplion v odmerku 75 mg v deltoidno ali glutealno mišico je treba opraviti 5 tednov po prvem injiciranju (ne glede na čas drugega injiciranja). Potem sledi normalni mesečni cikel injiciranja vzdrževalnih odmerkov od 25 do 150 mg v deltoidno ali glutealno mišico. Odmerek mora temeljiti na bolnikovem prenašanju zdravila in/ali učinkovitosti.

Spuščen drugi uvajalni odmerek (4-7 tednov od prvega injiciranja)

Če je od prvega injiciranja zdravila Xeplion preteklo od 4 do 7 tednov, nadaljujte odmerjanje z dvema injiciranjema 100 mg na naslednji način:

1. čim prejšnje injiciranje v deltoidno mišico,
2. ponovno injiciranje v deltoidno mišico po enem tednu,
3. vzpostavite normalen mesečni cikel injiciranja vzdrževalnih odmerkov od 25 do 150 mg v deltoidno ali glutealno mišico. Odmerek mora temeljiti na bolnikovem prenašanju zdravila in/ali učinkovitosti.

Spuščen drugi uvajalni odmerek (> 7 tednov od prvega injiciranja)

Če je od prvega injiciranja zdravila Xeplion preteklo več kot 7 tednov, odmerjanje začnite tako, kot je opisano za prvo začetno uvajanje zdravila Xeplion.

Spuščen mesečni vzdrževalni odmerek (od 1 meseca do 6 tednov)

Po uvajanju je priporočeno enkrat mesečno injiciranje zdravila Xeplion. Če je od zadnjega injiciranja preteklo manj kot 6 tednov, je treba zadnji uporabljeni odmerek injicirati čim prej, nato pa zdravilo injicirati v mesečnih presledkih.

Spuščen mesečni vzdrževalni odmerek (> 6 tednov do 6 mesecev)

Če je od zadnjega injiciranja zdravila Xeplion preteklo več kot 6 tednov, priporočamo:

Za bolnike, stabilizirane z odmerki od 25 do 100 mg

1. čim prejšnje injiciranje v deltoidno mišico z zadnjim uporabljenim odmerkom,
2. drugo injiciranje v deltoidno mišico (enak odmerek) po enem tednu (8. dan),
3. vzpostavitev normalnega mesečnega injiciranja vzdrževalnih odmerkov od 25 do 150 mg v deltoidno ali glutealno mišico. Odmerek mora temeljiti na bolnikovem prenašanju zdravila in/ali učinkovitosti.

Za bolnike, stabilizirane z odmerkom 150 mg

1. čim prejšnje injiciranje odmerka 100 mg v deltoidno mišico,
2. drugo injiciranje 100 mg v deltoidno mišico po enem tednu (8. dan),
3. vzpostavitev normalnega mesečnega injiciranja vzdrževalnih odmerkov od 25 do 150 mg v deltoidno ali glutealno mišico. Odmerek mora temeljiti na bolnikovem prenašanju zdravila in/ali učinkovitosti.

Spuščeni mesečni vzdrževalni odmerki (> 6 mesecev)

Če je od zadnjega injiciranja zdravila Xeplion preteklo več kot 6 mesecev, odmerjanje začnite tako, kot je zgoraj opisano za prvo uvajanje zdravila Xeplion.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Učinkovitosti in varnosti pri bolnikih, starejših od 65 let niso dokazali.

Priporočeno odmerjanje zdravila Xeplion pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je enako kot pri mlajših odraslih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Ker imajo lahko starejši bolniki poslabšano delovanje ledvic, bo morda treba prilagoditi odmerek (za priporočeno odmerjanje pri bolnikih s poslabšanim delovanjem ledvic glejte *Ledvična okvara* spodaj).

Okvara ledvic

Zdravila Xeplion niso sistematično preučevali pri bolnikih z okvaro ledvic (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 50 do < 80 ml/min) priporočamo uvajanje zdravila Xeplion z odmerkoma 100 mg na prvi dan zdravljenja in 75 mg po enem tednu. Oba odmerka se injicirata v deltoidno mišico. Priporočeni mesečni vzdrževalni odmerek je 50 mg, njegov razpon pa je lahko od 25 do 100 mg, kar je odvisno od bolnikovega prenašanja in/ali učinkovitosti zdravila.

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) ne priporočamo uporabe zdravila Xeplion (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Na podlagi izkušenj s peroralnim paliperidonom pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Ker paliperidona niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter, je pri njih potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Xeplion pri otrocih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Xeplion je namenjeno samo intramuskularni uporabi. Ne sme se ga injicirati po kateri koli drugi poti. Injicirati ga je treba počasi, globoko v deltoidno ali glutealno mišico. Vsako injiciranje mora opraviti zdravstveni delavec. Opravi naj se kot enkratno injiciranje. Odmerka ne smete dajati v ločenih injiciranjih.

Odmerka na prvi in osmi dan je treba injicirati v deltoidno mišico, da hitro dosežemo terapevtske koncentracije (glejte poglavje 5.2). Po drugem začetnem odmerku lahko mesečni vzdrževalni odmerek dajemo v deltoidno ali glutealno mišico. Če se pojavi bolečina na mestu injiciranja, ki jo bolnik slabo prenaša, je treba pretehtati možnost prehoda z glutealne na deltoidno mišico (in obratno) (glejte poglavje 4.8). Prav tako je priporočljivo izmenično injiciranje v levo in desno stran (glejte spodaj).

Za navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom Xeplion glejte navodilo za uporabo (informacije za zdravstveno osebje).

Injiciranje v deltoidno mišico

Priporočeno velikost igle za uvajalno in vzdrževalno injiciranje zdravila Xeplion v deltoidno mišico določimo glede na bolnikovo telesno maso. Pri bolnikih ≥ 90 kg priporočamo iglo dolgo 38,1 mm in široko 0,72 mm (1½ palca, velikost 22). Pri bolnikih < 90 kg priporočamo iglo dolgo 25,4 mm in široko 0,64 mm (1 palec, velikost 23). Pri injiciranju v deltoidno mišico je treba izmenično injicirati v levo in desno deltoidno mišico.

Injiciranje v glutealno mišico

Priporočena velikost igle za vzdrževalno injiciranje zdravila Xeplion v glutealno mišico je 38,1 mm x 0,72 mm (1½ palca, velikost 22). Zdravilo je treba injicirati v zgornji zunanji kvadrant glutealnega območja. Pri injiciranju v glutealno mišico je treba izmenično injicirati v levo in desno glutealno mišico.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, risperidon ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba pri bolnikih v akutno agitiranem ali zelo psihotičnem stanju

Zdravila Xeplion ne smemo uporabljati, kadar je potreben takojšen nadzor simptomov pri akutno agitiranih ali zelo psihotičnih bolnikih.

Interval QT

Pri predpisovanju paliperidona bolnikom z znano srčnožilno boleznijo ali s podaljšanjem intervala QT v družinski anamnezi ter pri njejovi sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki tudi podaljšajo interval QT, je potrebna previdnost.

Nevroleptični maligni sindrom

Poročali so, da se pri uporabi paliperidona lahko pojavi nevroleptični maligni sindrom (NMS), za katerega so značilni hipertermija, mišična rigidnost, avtonomna nestabilnost, spremenjeno stanje zavesti in povišane ravni kreatinin-fosfokinaze v serumu. Dodatna klinična znaka sta lahko mioglobinurija (rabdomioliza) in akutna ledvična odpoved. Če se pri bolniku pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na NMS, je treba paliperidon ukiniti.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidni simptomi

Zdravila z antagonističnim delovanjem na dopaminske receptorje, so povezana z razvojem tardivne diskinezije, za katero so značilni ritmični, nehoteni gibi, predvsem jezika in/ali obraza. Če se pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisliti o prekinitvi uporabe vseh antipsihotikov, vključno s paliperidonom.

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo psihostimulanse (metilfenidat) in paliperidon je potrebna previdnost, ker se ob prilagajanju enega ali obeh zdravil lahko pojavijo ekstrapiramidni simptomi. Priporočljiva je postopna ukinitvev zdravljenja s stimulansi (glejte poglavje 4.5).

Levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza

Pri uporabi zdravila Xeplion, so poročali o primerih levkopenije, nevtropenije in agranulocitoze. O agranulocitozi, so v obdobju po pridobitvi dovoljenja za promet, poročali zelo redko (< 1/10.000 bolnikov). Bolnike, ki so že imeli klinično pomembno nizko število levkocitov (WBC) ali z zdravilom izzvano levkopenijo/nevtropenijo je treba skrbno spremljati prve mesece zdravljenja. Ob pojavu prvih znakov klinično pomembnega zmanjšanja števila levkocitov in odsotnosti drugih vzročnih dejavnikov, je treba zdravljenje z zdravilom Xeplion ukiniti. Pri bolnikih s klinično pomembno nevtropenijo je treba skrbno spremljati pojav povišane telesne temperature ali drugih simptomov in znakov okužbe in jih zdraviti takoj, ko se pojavijo. Pri bolnikih s hudo nevtropenijo (absolutno število nevtrofilcev < 1,0 x 10⁹/l) je potrebno zdravljenje z zdravilom Xeplion ukiniti in spremljati število levkocitov do normalizacije.

Preobčutljivostne reakcije

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so dobro prenašali peroralni risperidon ali peroralni paliperidon, poročali o redkih primerih anafilaktične reakcije (glejte poglavji 4.1 in 4.8).

Če se pojavi anafilaktična reakcija je treba zdravljenje z zdravilom Xeplion prekiniti in uvesti klinično primerne splošne podporne ukrepe, bolnike pa skrbno spremljati dokler znaki in simptomi ne izzvenijo (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Med zdravljenjem s paliperidonom so poročali o hiperglikemiji, sladkorni bolezni in poslabšanju sladkorne bolezni, vključno z diabetično komo in ketoacidozo. Priporoča se ustrezno klinično spremljanje v skladu z veljavnimi priporočili za antipsihotike. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Xeplion, je treba spremljati glede simptomov hiperglikemije (kot so polidipsija, poliurija in šibkost) ter redno spremljati bolnike s sladkorno boleznijo glede poslabšanja nadzora koncentracije glukoze v krvi.

Povečanje telesne mase

Pri uporabi zdravila Xeplion so poročali o pomembnem povečanju telesne mase. Telesno maso je treba redno spremljati.

Uporaba pri bolnikih s tumorji, odvisnimi od prolaktina

Študije tkivnih kultur so pokazale, da prolaktin lahko spodbuja celično rast v tumorjih dojke pri ljudeh. Čeprav v kliničnih in epidemioloških študijah do zdaj niso ugotovili jasne povezave z uporabo antipsihotikov, pri bolnikih z ustrezno anamnezo priporočamo previdnost. Pri bolnikih s predhodno prisotnimi tumorji, ki bi lahko bili odvisni od prolaktina je treba paliperidon uporabljati previdno.

Ortostatska hipotenzija

Paliperidon lahko pri nekaterih bolnikih povzroči ortostatsko hipotenzijo, ker zavira adrenergične receptorje alfa. Po zbranih podatkih iz treh s placebom nadzorovanih, šest-tedenskih, preskušanj peroralnih tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem s stalnimi odmerki (3, 6, 9 in 12 mg) je o ortostatski hipotenziji poročalo 2,5% preiskovancev, ki so se zdravili s peroralnim paliperidonom, v primerjavi z 0,8% preiskovancev, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih z znano srčnožilno boleznijo (npr. srčnim popuščanje, miokardnim infarktom ali ishemijsko, motnjami prevajanja), možganskožilnimi boleznimi ali stanji, s povečanim tveganjem za hipotenzijo (npr. dehidracija in hipovolemija), je treba zdravilo Xeplion uporabljati previdno.

Epileptični napadi

Zdravilo Xeplion je treba uporabljati previdno pri bolnikih z epileptičnimi napadi v anamnezi ali z drugimi stanji, ki lahko znižajo prag za epileptični napad.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic so koncentracije paliperidona v plazmi povečane, zato pri bolnikih z blago ledvično okvaro priporočamo prilagoditev odmerka. Uporaba zdravila Xeplion pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 50 ml/min) ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara jeter

Podatkov o uporabi pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni (razred C po Child-Pughovi lestvici). Če paliperidon uporabljamo pri takih bolnikih, je potrebna previdnost.

Starejši bolniki z demenco

Zdravila Xeplion niso preučevali pri starejših bolnikih z demenco. Pri starejših bolnikih z demenco in dejavniki tveganja za možgansko kap je treba zdravilo Xeplion uporabljati previdno.

Spodaj navedene izkušnje z risperidonom veljajo tudi za paliperidon.

Celokupna smrtnost

V metaanalizi 17 nadzorovanih kliničnih preskušanj so pri starejših bolnikih z demenco, zdravljenih z drugimi atipičnimi antipsihotiki, vključno z risperidonom, aripiprazolom, olanzapinom in

kvetiapinom, ugotovili povečano tveganje za smrt v primerjavi s placebom. Pri tistih, ki so jih zdravili z risperidonom, je bila smrtnost 4%, v primerjavi s 3,1% pri placebo.

Možganskožilni neželeni učinki

V randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih populacije z demenco, zdravljene z nekaterimi atipičnimi antipsihotiki, vključno z risperidonom, aripiprazolom in olanzapinom, so opazili približno 3-krat povečanje tveganja za možganskožilne neželene učinke. Mehanizem nastanka tega povečanega tveganja ni znan.

Parkinsonova bolezen in demenca z Lewyjevimimi telesci

Zdravnik mora pretehtati tveganja in koristi predpisovanja antipsihotikov, vključno z zdravilom Xeplion bolnikom s Parkinsonovo boleznijo ali demenco z Lewyjevimimi telesci (DLB), ker imata obe skupini lahko povečano tveganje za pojav nevroleptičnega malignega sindroma in tudi povečano občutljivost na antipsihotike. Poleg ekstrapiramidnih simptomov lahko med znake povečane občutljivosti sodijo zmedenost, otopelost in nestabilna drža s pogostimi padci.

Priapizem

Poročali so, da antipsihotiki z zaviralnim delovanjem na adrenergične receptorje alfa (vključno z risperidonom) povzročajo priapizem. O pojavu priapizma so poročali tudi v postmarketinški uporabi peroralnega paliperidona. Paliperidon je aktivni presnovek risperidona. Bolnike je treba poučiti, da poiščejo zdravniško pomoč, če priapizem ne izveni v 4 urah.

Uravnavanje telesne temperature

Antipsihotikom pripisujejo motenje sposobnosti telesa za zniževanje temperature telesnega jedra. Pri predpisovanju zdravila Xeplion bolnikom, ki se lahko znajdejo v okoliščinah, ko se poviša temperatura jedra, npr. naporna telesna vadba, izpostavljenost skrajni vročini, sočasno jemanje zdravil z antiholinergičnim delovanjem ali dehidracija, svetujemo ustrezno oskrbo.

Venski trombembolizem

Pri bolnikih, ki so jemali antipsihotike, so poročali o pojavu venskega trombembolizma (VTE- venous thromboembolism). Bolniki, ki jemljejo antipsihotike, imajo pogosto pridobljene dejavnike tveganja za VTE. Zato je pred in med zdravljenjem z zdravilom Xeplion treba preveriti vse dejavnike tveganja za VTE in uvesti preventivne ukrepe.

Antiemetično delovanje

V predkliničnih študijah paliperidona so opazili antiemetično delovanje. Če se to pojavi pri človeku, lahko prikrije znake in simptome prevelikega odmerjanja nekaterih zdravil ali stanj, kot so ileus, Reyev sindrom in možganski tumor.

Injiciranje

Pazimo, da zdravila Xeplion pomotoma ne injiciramo v krvno žilo.

Sindrom ohlapne šarenice

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili z antagonističnim učinkom na receptorje alfa-1a, kakršno je tudi zdravilo Xeplion (glejte poglavje 4.8), so med operacijo sive mrežnice opazili sindrom ohlapne šarenice (IFIS).

IFIS lahko poveča tveganje za nastanek zapletov na očeh med operacijo in po operaciji. Očesni kirurg mora biti pred operacijo seznanjen, če bolnik jemlje oziroma je jemal zdravila z antagonističnim učinkom na receptorje alfa-1a. Možnih koristi ukinitve zdravljenja z zaviralci receptorjev alfa-1 pred

operacijo sive mreže niso ugotovili in jih je treba pretehtati glede na tveganja ob ukinitvi antipsihotičnega zdravljenja.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasnem predpisovanju zdravila Xeplion z zdravili, za katere je znano, da podaljšajo interval QT, npr. antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, dizopiramid), antiaritmiki razreda III (npr. amiodaron, sotalol), nekateri antihistaminiki, nekateri drugi antipsihotiki in nekateri antimalariki (npr. meflokin), morate biti previdni. Ta seznam je okviren in ne vsebuje vseh učinkovin.

Možnost, da bo zdravilo Xeplion vplivalo na druga zdravila

Ni pričakovati, da bi paliperidon povzročil klinično pomembne farmakokinetične interakcije z zdravili, ki se presnavljajo preko citokroma P-450.

Ker paliperidon primarno deluje na osrednje živčevje (glejte poglavje 4.8), je treba zdravilo Xeplion uporabljati previdno v kombinaciji z drugimi zdravili, ki tudi delujejo na osrednje živčevje, kot so anksiolitiki, večina antipsihotikov, uspavala, opioidi in podobno ali z alkoholom.

Paliperidon ima lahko antagonističen učinek na levodopo in druge agoniste dopamina. Če je ta kombinacija, predvsem v zadnjem stadiju Parkinsonove bolezni, vseeno potrebna, je treba predpisati najmanjši učinkoviti odmerek vsakega od teh zdravil.

Zdravilo Xeplion lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.4), zato lahko pri sočasni uporabi zdravila Xeplion in drugih zdravil z enakim delovanjem, kot so drugi antipsihotiki, triciklični antidepresivi, mogoče opaziti aditivni učinek.

Če se paliperidon uporablja sočasno z zdravili, ki znižajo prag za epileptične napade (ko so fenotiazini ali butirofenoni, triciklični antidepresivi ali selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), tramadol meflokin itd.), je potrebna previdnost.

Sočasna uporaba peroralnih tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem v stanju dinamičnega ravnovesja (12 mg na dan) in tablet natrijevega valproata/valprojske kisline (divalproeks) s podaljšanim sproščanjem (500 mg do 2000 mg enkrat na dan) ni vplivala na farmakokinetiko valproata v stanju dinamičnega ravnovesja.

Študij medsebojnega delovanja zdravila Xeplion in litija niso izvedli, vendar ni verjetno, da bo prišlo do farmakokinetične interakcije.

Možnost, da bodo druga zdravila vplivala na zdravilo Xeplion

Študije *in vitro* kažejo, da sta encima CYP2D6 in CYP3A4 minimalno vključena v presnovo paliperidona, vendar ni *in vitro* in *in vivo* znakov, da imata ta dva izoenzima pomembno vlogo pri presnovi paliperidona. Pri sočasni uporabi peroralnega paliperidona in paroksetina, močnega zaviralca encima CYP2D6, ni bilo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko paliperidona.

Sočasna uporaba peroralnega paliperidona s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan in 200 mg karbamazepina dvakrat na dan je zmanjšala povprečne vrednosti C_{max} in AUC paliperidona v stanju dinamičnega ravnovesja za približno 37%. To zmanjšanje je, v veliki meri, povzročeno s 35% povečanjem ledvičnega očistka paliperidona, verjetno zaradi indukcije ledvičnega P-gp s karbamazepinom. Majhno zmanjšanje količine učinkovine, ki se izloči nespremenjena z urinom kaže, da ima sočasno jemanje s karbamazepinom majhen učinek na metabolizem preko CYP ali biološko uporabnost paliperidona. Pri večjih odmerkih karbamazepina se lahko pojavi večje zmanjšanje

koncentracij paliperidona v plazmi. Ob uvajanju karbamazepina je treba odmerek zdravila Xeplion ponovno oceniti in ga po potrebi povečati. Ob prekinitvi karbamazepina je treba odmerek zdravila Xeplion ponovno oceniti in po potrebi zmanjšati.

Sočasna uporaba enkratnega 12 mg odmerka peroralnega paliperidona s podaljšanim sproščanjem in tablet natrijevega divalproeksa s podaljšanim sproščanjem (dve tableti po 500 mg enkrat na dan) je za približno 50% povečala vrednosti C_{max} in AUC paliperidona, kar je verjetno posledica povečane absorpcije. Ker niso opazili nobenega učinka na sistemski očistek, ne pričakujejo klinično pomembne interakcije med tabletami natrijevega divalproeksa s podaljšanim sproščanjem in intramuskularno injiciranim zdravilom Xeplion. Te interakcije z zdravilom Xeplion niso preučevali.

Sočasna uporaba zdravila Xeplion in risperidona ali peroralnega paliperidona

Paliperidon je glavni aktivni presnovek risperidona, zato je pri daljši sočasni uporabi zdravila Xeplion in risperidona ali peroralnega paliperidona potrebna previdnost. Podatki o varnosti sočasne uporabe zdravila Xeplion in drugih antipsihotikov so omejeni.

Sočasna uporaba zdravila Xeplion in psihostimulansov

Kombinirana uporaba psihostimulansov (metilfenidata) in paliperidona lahko ob spremembi enega ali obeh zdravil povzroči ekstrapiramidne simptome (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi paliperidona med nosečnostjo ni zadostnih podatkov. V študijah na živalih intramuskularno injicirani paliperidonijev palmitat in peroralni paliperidon nista bila teratogena, opazili pa so druge vrste reprodukcijske toksičnosti (glejte poglavje 5.3). Pri novorojenčkih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni paliperidonu, obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojenčke skrbno nadzirati. Zdravila Xeplion ne smete uporabljati med nosečnostjo, če ni nujno.

Dojenje

Paliperidon se izloča v materino mleko v tolikšni meri, da bi verjetno vplival na dojenčka, če bi doječa mati jemala terapevtske odmerke zdravila. Med dojenjem matere ne smejo jemati zdravila Xeplion.

Plodnost

V nekliničnih študijah niso opazili pomembnih učinkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Paliperidon ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji zaradi možnega delovanja na živčevje in vid, kot so sedacija, somnolenca, sinkopa in zamegljen vid (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnikom svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo s stroji, dokler ne bodo poznali svoje individualne občutljivosti za zdravilo Xeplion.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, so bili nespečnost, glavobol, anksioznost, okužba zgornjih dihal, reakcija na mestu injiciranja, parkinsonizem, povečana telesna masa, akatizija, agitacija, sedacija/somnolenca, navzea, obstipacija, omotica, mišično-skeletna

bolečina, tahikardija, tremor, bolečina v trebuhu, bruhanje, driska, utrujenost in distonija. Kaže, da so akatizija in sedacija/somnolenca odvisni od odmerka.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

O pogostnosti naslednjih neželenih učinkov paliperidona so poročali v kliničnih preskušanjih paliperidonijevega palmitata. Pri navajanju pogostnosti neželenih učinkov so uporabljeni naslednji izrazi in pogostnosti: *zelo pogosti* ($\geq 1/10$), *pogosti* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *občasni* ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), *redki* ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), *zelo redki* ($< 1/10\ 000$) in *neznana pogostnost* (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinki				
	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana ^a pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		okužba zgornjih dihal, okužba sečil, gripa	pljučnica, bronhitis, okužba dihal, sinuzitis, cistitis, okužba ušesa, tonzilitis, onihomikoza, celulitis, podkožni absces	okužba očesa, akarodermatitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			zmanjšano število levkocitov, anemija	nevtropenija, trombocitopenija, povečano število eozinofilcev	agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost		anafilaški reakcija
Bolezni endokrinega sistema		hiperprolaktinemija ^b		motnje v izločanju antidiuretičnega hormona, prisotnost glukoze v urinu	
Presnovne in prehranske motnje		hiperglikemija, povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase, zmanjšan apetit	sladkorna bolezen ^d , hiperinsulinemija, povečan apetit, anoreksija, povečana koncentracija trigliceridov v krvi, povečana koncentracija holesterola v krvi	diabetična ketoacidoza ^c , hipoglikemija, polidipsija	zastropitev z vodo
Psihiatrične motnje	nespečnost ^e	agitacija, depresija, anksioznost	motnje spanja, manija, zmanjšan libido, nervoznost, nočne more	katatonija, stanje zmedenosti, somnambulizem, čustvena otopelost, anorgazmija	s spanjem povezane motnje hranjenja

Bolezni živčevja		parkinsonizem ^c , akatzija ^c , sedacija/somnolenca, distonija ^c , omotičnost, diskinezija ^c , tremor, glavobol	tardivna diskinezija, sinkopa, psihomotorična hiperaktivnost, posturalna omotica, motnje pozornosti, disartrijska, disgevrzija, hipestezijska, parestezijska	nevroleptični maligni sindrom, možganska ishemija, neodzivnost na dražljaje, izguba zavesti, zmanjšana stopnja zavesti, konvulzije ^c , motnje ravnotežja, motnje v koordinaciji, tresenje glave	diabetična koma
Očesne bolezni			zamegljen vid, konjunktivitis, suhe oči	glavkom, motnja premikavanja oči, obračanje oči, fotofobija, povečano solzenje, očesna hiperemija	sindrom ohlapne šarenice (medoperativni)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavičnica, tinitus, bolečina v ušesu		
Srčne bolezni		tahikardija	atrioventrikularni blok, motnje prevajanja, podaljšan interval QT na elektrokardiogramu, sindrom posturalne ortostatske tahikardije, bradikardija, nenormalen elektrokardiogram, palpitacije	atrijska fibrilacija, sinusna aritmija	
Žilne bolezni		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska hipotenzija	pljučna embolija, venska tromboza, rdečica	ishemija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj, kongestija nosne sluznice	dispneja, faringolaringealna bolečina, epistaksa	sindrom apneje v spanju, pljučna kongestija, kongestija dihalnih poti, poki v pljučih, piskajoče dihanje	hiperventilacija, aspiracijska pljučnica, disfonija
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu, bruhanje, navzea, obstipacija, driska, dispepsija, zobobol	neudobje v trebuhu, gastroenteritis, disfagija, suha usta. flatulenca	pankreatitis, zapora črevesa, otečen jezik, inkontinenca blata, fekalom, heilitis	ileus
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povečana koncentracija transaminaz,	povečana koncentracija gama- glutamil transferaze, zvišane koncentracije jetrnih encimov		zlatenica

Bolezni kože in podkožja			urtikarija, srbenje, izpuščaj, alopecija, ekcem, suha koža, eritem, akne	medikamentozni izpuščaj, hiperkeratoza, seboroični dermatitis, prhljaj	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, angioedem, sprememba barve kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišično-skeletna bolečina, bolečine v hrbtu, artralgiija	povečana koncentracija kreatin fosfokinaze v krvi, mišični krči, otrdelost sklepov, šibkost mišic	rabdiomioliza, otekanje sklepov	nenormalna telesna drža
Bolezni sečil			inkontinenca urina, polakiurija, disurija	zastoj urina	
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju					sindrom odtegnitve zdravila pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk		amenoreja	erektilna disfunkcija, motnje ejakulacije, menstrualne motnje ^c , ginekomastija, galaktoreja, spolna disfunkcija, bolečine v dojkah	priapizem, neprijeten občutek v dojkah, nabreklost dojk, povečanje dojk, izcedek iz nožnice	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija, astenija, utrujenost, reakcija na mestu injiciranja	edem obraza, edem ^e , povišana telesna temperatura, nenormalna drža, bolečina v prsnem košu, neprijeten občutek v prsnem košu, splošno slabo počutje, induracija	hipotermija, mrazenje, žeja, sindrom odtegnitve zdravila, absces na mestu injiciranja, celulitis na mestu injiciranja, cista na mestu injiciranja, hematoma na mestu injiciranja	znižana telesna temperatura, nekroza na mestu injiciranja, razjeda na mestu injiciranja
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			padci		

^a V kliničnih preskušanjih s paliperidonijevim palmitatom neželenih učinkov niso opazili, zato je njihova pogostnost opredeljena kot "neznana". Izhajajo iz spontanega poročila v obdobju trženja in njihove pogostnosti ni mogoče določiti, ali iz podatkov kliničnih preskušanj in/ali poročila v obdobju trženja z risperidonom (katera koli oblika) ali peroralnim paliperidonom.

^b Glejte 'hiperprolaktinemija' spodaj.

^c Glejte 'ekstrapiramidni simptomi' spodaj.

^d V s placebom nadzorovanih preskušanjih so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Xeplion poročali o sladkorni bolezni pri 0,32% bolnikov v primerjavi s 0,39% bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. V kliničnih preskušanjih je bila skupna pojavnost pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Xeplion 0,65%.

^e **Nespečnost vključuje:** težave ob uspanju, prebujanje ponoči; **Konvulzije vključujejo:** konvulzije tipa grand mal; **Edem vključuje:** generaliziran edem, periferni edem, testasti edem; **Motnje menstruacije vključujejo:** zapoznelo menstruacijo, neredne menstruacije, oligomenorejo.

Neželeni učinki, opaženi pri zdravlilih z risperidonom

Paliperidon je aktivni presnovek risperidona, zato sta njuna profila neželenih učinkov (peroralne oblike in injekcije) povezana.

Opis izbranih neželenih učinkov

Anafilaktična reakcija

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so dobro prenašali peroralni risperidon ali peroralni paliperidon, poročali o redkih primerih anafilaktične reakcije po injekciji zdravila Xeplion (glejte poglavje 4.4).

Reakcije na mestu injiciranja

Najpogostejši neželeni učinek, povezan z mestom injiciranja, je bila bolečina. Večina teh reakcij je bila blaga do zmerna. V vseh študijah faze 2 in 3 z zdravilom Xeplion se je pogostnost in intenzivnost bolečine na mestu injiciranja, ki so jo ocenjevali z vizualno analogno skalo (VAS), sčasoma zmanjšala. Injiciranje v deltoidno mišico so bolniki ocenili kot rahlo bolj boleče kot injiciranje v glutealno mišico. Ostale reakcije na mestu injiciranja, ki so vključevale induracijo (pogosta), srbenje (občasno) in noduluse (redki), so bile večinoma blage.

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

EPS so vključevali združeno analizo naslednjih terminov: parkinsonizem (vključuje prekomerno izločanje sline, otrdelost mišic in skeleta, parkinsonizem, slinjenje, rigidnost zobatega kolesa, bradikinezijo, hipokinezijo, obraz maske, mišična napetost, akinezija, okorel vrat, rigidnost mišic, parkinsonska drža in nenormalni gabelarni refleksi, parkinsonski tremor v mirovanju); akatizija (vključuje akatizijo, nemir, hiperkinezijo, sindrom nemirnih nog); diskinezija (vključuje diskinezijo, trzanje mišic, horeoatetozo, atetozo, in mioklonus); distonija (vključuje distonijo, hipertonijo, tortikolis, nenadzorovano krčenje mišic, krčenje mišic, blefarospazem, okulogiracijo, paralizo jezika, obrazne krče, laringospazem, miotonijo, opistotonus, orofaringealne krče, plevrototonus, krč jezika in trizmus) in tremor. Potrebno je opozoriti, da je vključen širši spekter simptomov, ki niso nujno ekstrapiramidnega izvora.

Povečanje telesne mase

V 13-tedenski študiji, s 150 mg uvajalnim odmerkom, so pri deležu preiskovancev z nenormalnim povečanjem telesne mase $\geq 7\%$ opazili z odmerkom povezan trend. Incidenca povečanja telesne mase v skupini, ki je prejemale placebo je bila 5% ter 6, 8 in 13% v skupinah, ki so prejemale zdravilo Xeplion v odmerku 25, 100 oziroma 150 mg.

Med 33-tedenskim odprtim prehodnim/vzdrževalnim obdobjem preskušanja dolgotrajnega preprečevanja ponovitve bolezni je to merilo doseglo 12% preiskovancev, ki so jih zdravili z zdravilom Xeplion (povečanje telesne mase za $\geq 7\%$ od dvojno slepe faze do zaključka); povprečna sprememba telesne mase (standardni odklon) od začetka odprte faze je bila +0,7 (4,79) kg.

Hiperprolaktinemija

V kliničnih preskušanjih so pri preiskovancih obeh spolov opazili povečanje mediane vrednosti serumskega prolaktina pri zdravljenju z zdravilom Xeplion. O neželenih pojavih, ki bi lahko bili povezani s prolaktinom (amenoreja, galaktoreja, motnje menstruacije, ginekomastija) pa so poročali pri skupaj $< 1\%$ preiskovancev.

Učinki pri skupini zdravil

Pri uporabi antipsihotikov lahko pride do podaljšanja intervala QT, ventrikularnih aritmij (ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija), nenadne nepojasnjene smrti, srčnega zastoja in polimorfne ventrikularne tahikardije (torsade de pointes).

Pri antipsihotikih so poročali o primerih venske tromboembolije, vključno s primeri pljučne embolije in globoke venske tromboze (neznana pogostnost).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Na splošno lahko pričakujemo znake in simptome, ki so posledica prekomernih farmakoloških učinkov paliperidona, to so zaspanost in sedacija, tahikardija, hipotenzija, podaljšanje intervala QT in ekstrapiramidni simptomi. Pri enem bolniku, ki je vzel prevelik odmerek peroralnega paliperidona, so poročali o tahikardiji torsade de pointes in ventrikularni fibrilaciji. V primeru akutnega prevelikega odmerjanja je treba upoštevati možnost, da je bolnik hkrati zaužil več zdravil.

Ravnanje

Pri oceni potrebe po zdravljenju in bolnikovega okrevanja je treba upoštevati podaljšano sproščanje zdravila in dolg razpolovni čas paliperidona. Specifičnega antidota za paliperidon ni. Uvesti je treba splošne podporne ukrepe. Vzpostavite in vzdržujte prehodno dihalno pot ter zagotovite zadostno oksigenacijo in ventilacijo.

Takoj je treba začeti spremljanje srca in ožilja, ki mora vključevati neprekinjeno elektrokardiografsko spremljanje zaradi morebitnih aritmij. Hipotenzijo in cirkulatorni kolaps je treba zdraviti z ustreznimi ukrepi, kot so dajanje intravenskih tekočin in/ali simpatikomimetikov. Če so ekstrapiramidni simptomi hudi, je treba uporabiti antiholinergik. S pozornim nadziranjem in spremljanjem je treba nadaljevati, dokler bolnik ne okreva.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, drugi antipsihotiki, oznaka ATC: N05AX13

Zdravilo Xeplion vsebuje racemat (+) in (-) paliperidona.

Mehanizem delovanja

Paliperidon je selektiven zaviralec učinkov monoaminov in njegove farmakološke lastnosti se razlikujejo od lastnosti klasičnih nevroleptikov. Paliperidon se močno veže na serotoninске receptorje 5-HT₂ in dopaminske receptorje D₂. Paliperidon zavira tudi adrenergične receptorje alfa-1 in v manjši meri tudi histaminske receptorje H₁ in adrenergične receptorje alfa-2. Farmakološko delovanje (+) in (-) enantiomera paliperidona je kvalitativno in kvantitativno podobno.

Paliperidon se ne veže na holinergične receptorje. Čeprav je paliperidon močan antagonist D₂ in menijo, da tako ublaži pozitivne simptome shizofrenije, v primerjavi s klasičnimi nevroleptiki povzroči manj katepsije in manj oslabi motorično funkcijo. Dominantni antagonizem serotonina v osrednjem živčevju lahko zmanjša nagnjenost paliperidona k povzročanju ekstrapiramidnih neželenih učinkov.

Klinična učinkovitost

Akutno zdravljenje shizofrenije

Učinkovitost zdravila Xeplion pri zdravljenju akutne shizofrenije so ugotavljali v štirih (eni 9-tedenski in treh 13-tedenskih) kratkotrajnih, dvojno slepih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah s fiksnim odmerkom pri hospitaliziranih odraslih bolnikih z akutnim relapsom, ki so ustrezali merilom za shizofrenijo DSM-IV. V teh študijah so fiksne odmerke zdravila Xeplion dajali 1., 8. in 36. dan v devettedenski študiji, v 13-tedenskih pa še 64. dan. Med akutnim zdravljenjem shizofrenije z zdravilom Xeplion ni bilo treba dodajati drugih peroralnih antipsihotikov. Primarni končni cilj učinkovitosti je bil skupna vrednost lestvice pozitivnih in negativnih sindromov (PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale), kot je prikazano v spodnji preglednici. Lestvica PANSS je validiran vprašalnik z več postavkami, sestavljen iz petih dejavnikov za ocenjevanje pozitivnih simptomov, negativnih simptomov, neorganiziranih misli, nenadzorovane sovražnosti/razburjenja in tesnobe/depresije. Funkcioniranje bolnikov so ocenjevali z lestvico za oceno osebnostnega in socialnega delovanja (PSP - Personal and Social Performance). PSP je validirana lestvica, ki jo izpolni zdravnik, meri pa osebno in socialno delovanje na štirih področjih: družbeno koristne dejavnosti (delo in študij), osebna in družbena razmerja, samooskrba ter moteče in agresivno vedenje.

V 13-tedenski študiji (n = 636) so primerjali tri fiksne odmerke zdravila Xeplion (uvajalno injiciranje 150 mg v deltoidno mišico, ki so mu sledili trije odmerki, injicirani v glutealno ali deltoidno mišico po 25 mg/4 tedne, 100 mg/4 tedne ali 150 mg/4 tedne) s placebom. Vsi trije odmerki zdravila Xeplion so bili učinkovitejši od placeba pri izboljševanju skupne vrednosti lestvice PANSS. V tej študiji so v skupinah, ki so ju zdravili s 100 mg/4 tedne in 150 mg /4 teden dokazali statistično pomembno superiornost rezultata PSP v primerjavi s placebom, pri skupini, ki so jo zdravili s 25 mg/4 tedne pa ne. Ti rezultati podpirajo učinkovitost med celotnim trajanjem zdravljenja in vrednosti lestvice PANSS, ki so jo opazili že 4. dan, pri čemer sta se v skupinah, ki sta prejemale 25 in 150 mg zdravila Xeplion, do osmega dneva pomembno razlikovala od placeba.

Druge študije so pokazale statistično pomembne rezultate v korist zdravila Xeplion, razen v eni študiji pri odmerku 50 mg (glejte spodnjo preglednico).

Skupna vrednost lestvice pozitivnih in negativnih sindromov shizofrenije (PANSS) – sprememba od izhodišča do končne točke – s prenosom zadnjega opažanja (LOCF) pri študijah R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 in R092670-PSY-3007: niz primarnih analiz učinkovitosti					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*					
Srednja izhodiščna vrednost (SD)	n = 160 86,8 (10,31)	n = 155 86,9 (11,99)		n = 161 86,2 (10,77)	n = 160 88,4 (11,70)
Srednja sprememba (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)		-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Vrednost p (v primerjavi s placebom)	--	0,034	--	< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003					
Srednja izhodiščna vrednost (SD)	n = 132 92,4 (12,55)		n = 93 89,9 (10,78)	n = 94 90,1 (11,66)	n = 30 92,2 (11,72)
Srednja sprememba (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Vrednost p (v primerjavi s placebom)	--	--	0,193	0,019	--

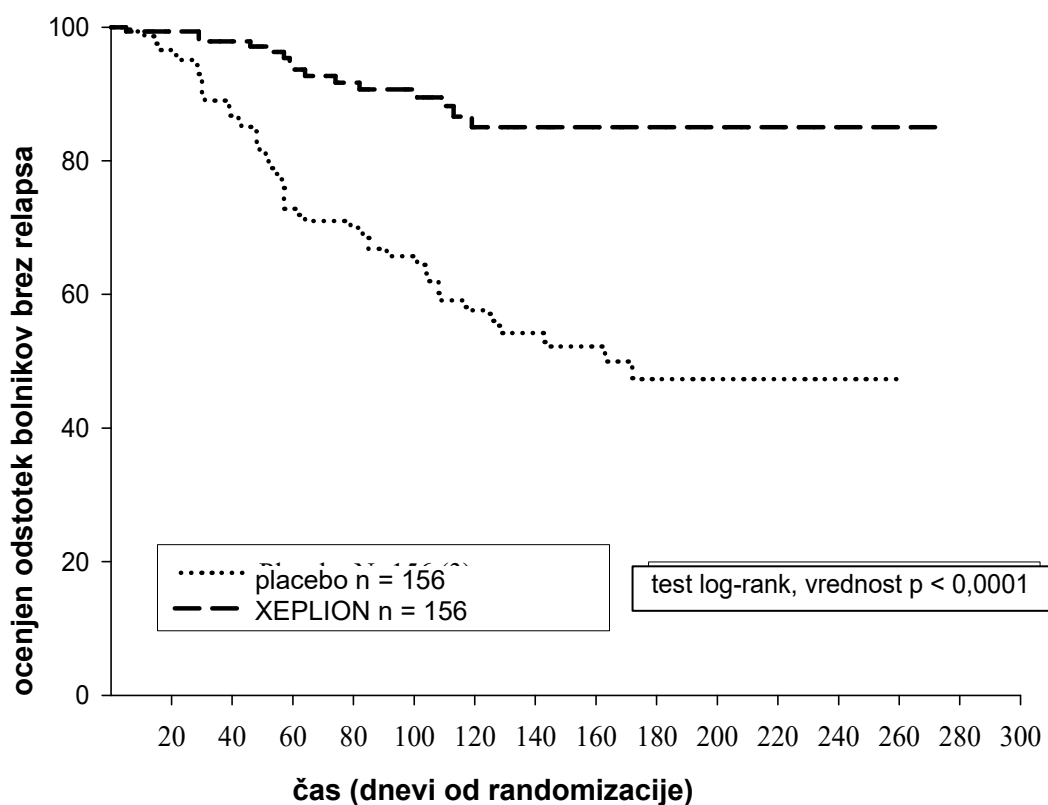
R092670-PSY-3004 Srednja izhodiščna vrednost (SD) Srednja sprememba (SD) Vrednost p (v primerjavi s placebom)	n = 125 90,7 (12,22) -7,0 (20,07) --	n = 129 90,7 (12,25) -13,6 (21,45) 0,015	n = 128 91,2 (12,02) -13,2 (20,14) 0,017	n = 131 90,8 (11,70) -16,1 (20,36) < 0,001	--
R092670-SCH-201 Srednja izhodiščna vrednost (SD) Srednja sprememba (SD) Vrednost p (v primerjavi s placebom)	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	--

* V študiji R092670-PSY-3007 so uvajalni odmerek 150 mg prvi dan dali vsem presikovancem v skupinah, ki so jih zdravili z zdravilom Xeplion, nato je sledil dodeljeni odmerek.

Opomba: negativna sprememba rezultata pomeni izboljšanje.

Vzdrževanje nadzora simptomov in zakasnitev relapsa shizofrenije

Učinkovitost zdravila Xeplion pri vzdrževanju nadzora simptomov in zakasnitvi relapsa shizofrenije so ugotovili v dolgotrajni, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji s spremenljivim odmerkom, v kateri je sodelovalo 849 odraslih (starostniki niso bili vključeni), ki so izpolnjevali merila za shizofrenijo DSM-IV. Ta študija je obsegala 33-tedensko odprto akutno zdravljenje in randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano fazo stabilizacije, s čemer so opazovali relapse, ter 52-tedensko odprto podaljšano obdobje. V tej študiji so zdravilo Xeplion dajali v odmerkih 25, 50, 75 in 100 mg enkrat na mesec; odmerek 75 mg je bil dovoljen samo v 52-tedenskem odprtem podaljškju. Preiskovanci so v 9-tedenskem prehodnem obdobju prejeli fleksibilne odmerke (25-100 mg) zdravila Xeplion. Sledilo je 24-tedensko vzdrževalno obdobje, v katerem je morala biti vrednost PANSS ≤ 75 . Prilagajanje odmerjanja je bilo dovoljeno samo v prvih 12 tednih vzdrževalnega obdobja. Skupno 410 stabiliziranih bolnikov so naključno razporedili v skupino, ki je prejela zdravilo Xeplion (mediana trajanja 171 dni [razpon od 1 dneva do 407 dni]), ali v skupino, ki je prejela placebo (mediana trajanja 105 dni [razpon od 8 dni do 441 dni]), dokler ni prišlo do relapsa simptomov shizofrenije v različno dolgi dvojno slepi fazi. Preskušanje je bilo predčasno prekinjeno zaradi učinkovitosti zdravila, saj so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Xeplion, opazili pomembno daljši čas do relapsa ($p < 0,0001$, slika 1) kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (razmerje tveganja = 4,32; 95% IZ: 2,4-7,7).



Slika 1: Kaplan-Meierjeva ocena časa do relapsa – vmesna analiza (niz vmesnih analiz pri populaciji, ki so jo nameravali zdraviti)

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila (EMA) je odstopila od obveznosti predložitve rezultatov študij zdravila Xeplion pri vseh podskupinah pediatrične populacije s shizofrenijo. Za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Paliperidonijev palmitat je ester palmitinske kisline in paliperidona in je predzdravilo paliperidona. Zaradi izjemno majhne topnosti v vodi se po intramuskularnem injiciranju paliperidonijev palmitat počasi raztaplja, nato pride do hidrolize v paliperidon in absorpcije v sistemski krvi obtok. Po enkratnem intramuskularnem odmerku se koncentracije paliperidona v plazmi postopoma večajo in pri mediani vrednosti T_{max} 13 dni dosežejo največje koncentracije v plazmi. Sproščanje zdravilne učinkovine se začne že 1. dan in traja vsaj 4 mesece.

Po intramuskularnem injiciranju enkratnih odmerkov (25-150 mg) v deltoidno mišico, so v povprečju opazili za 28% večjo vrednost C_{max} kot pri injiciranju v glutealno mišico. Uvajalni intramuskularni injiciranja v deltoidno mišico (150 mg prvi dan in 100 mg osmi dan) omogočata hitro doseganje terapevtske koncentracije. Mehanizem sproščanja in režim odmerjanja zdravila Xeplion zagotavljata vzdrževanje terapevtskih koncentracij. Po injiciranju zdravila Xeplion v odmerkih od 25 do 150 mg je bila skupna izpostavljenost paliperidonu sorazmerna z odmerkom. C_{max} pa je bila manj kot sorazmerna z odmerki, večjimi od 50 mg. Povprečno razmerje med najvišjo in najnižjo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja pri 100 mg odmerku zdravila Xeplion je bilo po injiciranju v glutealno mišico 1,8, v deltoidno pa 2,2. Mediana vrednost navideznega razpolovnega časa paliperidona po injiciranju zdravila Xeplion v razponu odmerkov od 25 do 150 mg je bila od 25 do 49 dni.

Absolutna biološka uporabnost paliperidonijevega palmitata po injiciranju zdravila Xeplion je 100%.

Po injiciranju paliperidonijevega palmitata se (+) in (-) enantiomera med seboj pretvorita tako, da je razmerje AUC med (+) in (-) enantiomerom približno 1,6-1,8.

Vezava racemnega paliperidona na plazemske beljakovine je približno 74%.

Biotransformacija in izločanje

En teden po uporabi enkratnega peroralnega odmerka 1 mg ¹⁴C-paliperidona s takojšnjim sproščanjem, se je 59% odmerka izločilo nespremenjenega z urinom, kar kaže, da se paliperidon v jetrih ne presnavlja v veliki meri. Približno 80% uporabljene radioaktivnosti so odkrili v urinu, 11% pa v blatu. *In vivo* so odkrili štiri presnovne poti, od katerih nobena ni predstavljala več kot 6,5% odmerka: dealkilacija, hidroksilacija, dehidrogenacija in cepitev benzizoksazola. Čeprav študije *in vitro* kažejo da pri presnovi paliperidona sodelujeta tudi encima CYP2D6 in CYP3A4, *in vivo* ni dokazov, da bi ta dva izoencima imela pomembno vlogo pri presnovi paliperidona. Analize populacijske farmakokinetike niso pokazale nobene razlike v navideznem očistku paliperidona po zaužitju peroralnega paliperidona med bolniki s hitro in počasno presnovo substratov encima CYP2D6. Študije *in vitro* na človeških jetrnih mikrosomih so pokazale, da paliperidon bistveno ne zavira presnove zdravil, ki se presnavljajo z izoencimi citokroma P450, vključno s CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 in CYP3A5.

Študije *in vitro* so pokazale, da je paliperidon substrat P-gp in šibek zaviralec P-gp pri velikih koncentracijah. Podatkov *in vivo* ni, klinična pomembnost pa ni znana.

Dolgodelujoči injicirani paliperidonijev palmitat v primerjavi s peroralnim paliperidonom s podaljšanim sproščanjem

Zdravilo Xeplion je zasnovano tako, da se daje paliperidon en mesec, medtem ko seperoralni paliperidon s podaljšanim sproščanjem jemlje vsak dan. Uvajalni režim zdravila Xeplion (150 mg/100 mg v deltoidno mišico 1. dan/8. dan) je bil zasnovan tako, da hitro dosežemo koncentracije paliperidona v stanju dinamičnega ravnovesja, kadar se zdravljenje uvaja brez peroralnih zdravil.

Na splošno so bile celokupne plazemske koncentracije zdravila Xeplion ob uvajanju znotraj v razponu izpostavljenosti 6-12 mg peroralnega paliperidona s podaljšanim sproščanjem. Uporaba uvajalnega režima zdravila Xeplion je omogočila, da so plazemske koncentracije pri bolnikih ostale znotraj razpona izpostavitve 6-12 mg peroralnega paliperidona s podaljšanim sproščanjem, tudi v dnevih pred naslednjim odmerkom (8. in 36. dan). Zaradi razlike v mediani farmakokinetičnih profilov med obema zdraviloma, je pri neposredni primerjavi njunih farmakokinetičnih lastnosti potrebna previdnost.

Okvara jeter

Paliperidon se v jetrih presnavlja v manjšem obsegu. Čeprav zdravila Xeplion niso preučevali pri bolnikih z okvaro jeter, pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni treba prilagajati odmerka. V študiji peroralnega paliperidona pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici) so bile koncentracije prostega paliperidona v plazmi podobne kot pri zdravih preiskovancih. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter paliperidona niso preučevali.

Okvara ledvic

Izločanje enkratnega odmerka 3 mg paliperidona v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem so preučevali pri preiskovancih z različnimi stopnjami delovanja ledvic. Izločanje paliperidona se je zmanjšalo skladno z oceno zmanjševanja očistka kreatinina. Skupni očistek paliperidona se je pri preiskovancih z okvaro ledvic v povprečju zmanjšal za 32% pri blagi (CrCl = 50 do < 80 ml/min), 64% pri zmerni (CrCl = 30 do < 50 ml/min) in 71% pri hudi (CrCl = 10 do < 30 ml/min) ledvični okvari, kar je skladno s povprečnim povečanjem izpostavitve (AUC_{inf}) 1,5-, 2,6- oziroma 4,8-krat v

primerjavi z zdravimi preiskovanci. Zaradi majhnega števila podatkov o zdravlilu Xeplion pri preiskovancih z blago okvaro ledvic in farmakokinetičnih simulacij je priporočeno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Populacijske farmakokinetične analize niso pokazale nobenih razlik v farmakokinetiki zdravila pri uporabi v različnih starostnih skupinah.

Indeks telesne mase (ITM)/telesna masa

Farmakokinetične študije paliperidonijevega palmitata so pokazale nekoliko manjše (10-20%) koncentracije paliperidona v plazmi pri bolnikih s prekomerno telesno maso v primerjavi z bolniki z normalno telesno maso (glejte poglavje 4.2).

Rasa

Analiza farmakokinetike populacije iz študij s peroralnim paliperidonom ne kaže na z raso povezane razlike v farmakokinetiki paliperidona po uporabi zdravila Xeplion.

Spol

Med moškimi in ženskami niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik.

Kajenje

Na podlagi študij *in vitro*, v katerih so uporabili humane jetrne encime, so ugotovili, da paliperidon ni substrat za encim CYP1A2, zato kajenje ne bi smelo vplivati na farmakokinetiko paliperidona. Vpliv kajenja na farmakokinetiko paliperidona pri uporabi zdravila Xeplion niso preučevali. Analiza farmakokinetike populacije podatkov na osnovi peroralnega paliperidona v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem je pokazala nekoliko manjšo izpostavljenost paliperidonu pri kadilcih kot pri nekadilcih. Razlika verjetno ni klinično pomembna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti z večkratnimi odmerki intramuskularno injiciranega paliperidonijevega palmitata (v obliki 1-mesečnih injekcij) in peroralnega paliperidona na podganah in psih so večinoma pokazale farmakološke učinke, kot so sedacija ter učinki prolaktina na mlečne žleze in spolovila. Pri živalih, ki jim aplicirali paliperidonijev palmitat, so opazili vnetno reakcijo na mestu intramuskularnega injiciranja. V nekaterih primerih se je pojavil absces.

V študijah reprodukcije pri podganah z uporabo peroralnega risperidona, ki se, tako pri podganah kot pri človeku, v velikem obsegu pretvarja v paliperidon, so opazili neželene učinke v smislu zmanjšanje porodne teže in preživetja mladičev. Po intramuskularnem injiciranju paliperidonijevega palmitata brejim podganam, pri čemer je bil največji odmerek (160 mg/kg/dan), kar ustreza 4,1-kratni izpostavljenosti pri največjem priporočenem odmerku (150 mg) pri človeku, niso opazili toksičnosti za zarodek ali malformacij. Drugi antagonisti dopamina so po odmerjanju brejim živalim povzročili negativne učinke na učenje in motorični razvoj mladičev.

Paliperidonijev palmitat in paliperidon nista bila genotoksična. V študijah kancerogenosti peroralnega paliperidona na podganah in miših so opazili povečano pogostnost adenomov hipofize (pri miših), adenomov endokrinega dela trebušne slinavke (pri podganah) in adenomov mlečnih žlez (pri obeh vrstah). Kancerogenost intramuskularno injiciranega paliperidonijevega palmitata so ocenili pri podganah. Pri odmerkih 10, 30 in 60 mg/kg/mesec je bila pojavnost adenokarcinomov mlečnih žlez pri samicah podgan statistično značilno povečana. Pri podganjih samcih so ugotovili statistično značilno povečanje pojavnosti adenomov in karcinomov mlečnih žlez, in sicer pri odmerkih 30 in 60 mg/kg/mesec, kar je enako 1,2-oziroma 2,2-kratni izpostavljenosti največjemu priporočenemu

odmerku pri človeku (150 mg). Ti tumorji so lahko povezani s podaljšanim antagonističnim delovanjem na dopaminskih receptorjih D2 in hiperprolaktinemijo. Pomen teh ugotovitev pri glodalcih za tveganje pri človeku ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polisorbat 20
polietilenglikol 4000
citronska kislina monohidrat
brezvodni natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

100 mg

1 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (kopolimer cikloolefina) z batnim zamaškom, varovalom in vrhnjo zaporko (iz bromobutilne gume) ter varnostno iglo velikosti 0,72 mm x 38,1 mm (1½ palca, velikost 22) in varnostno iglo velikosti 0,64 mm x 25,4 mm (1 palec, velikost 23).

150 mg

1,5 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (kopolimer cikloolefina) z batnim zamaškom, varovalom in vrhnjo zaporko (iz bromobutilne gume) ter varnostno iglo velikosti 0,72 mm x 38,1 mm (1½ palca, velikost 22) in varnostno iglo velikosti 0,64 mm x 25,4 mm (1 palec, velikost 23).

Velikosti pakiranja:

Ena škatla vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo in 2 igli.

Pakiranje za uvajanje zdravljenja:

Ena škatla vsebuje 1 škatlo s 150 mg in 1 škatlo s 100 mg zdravila Xeplion.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belgija

8. ŠTEVILKA(ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/672/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04. marec 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 16. december 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

DD/MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in v vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONASTA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Xeplion 25 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
paliperidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat v količini, ki ustreza 25 mg paliperidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: polisorbat 20, polietilenglikol 4000, citronska kislina monohidrat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidroksid, voda za injicije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

1 napolnjena injekcijska brizga z 0,25 ml

2 igli

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intramuskularna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/672/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xeplion 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Xeplion 25 mg injekcija
paliperidon
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

25 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONASTA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Xeplion 50 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
paliperidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat, v količini, ki ustreza 50 mg paliperidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: polisorbit 20, polietilenglikol 4000, citronska kislina monohidrat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidroksid, voda za injicije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

1 napolnjena injekcijska brizga z 0,5 ml

2 igli

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intramuskularna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/672/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xeplion 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Xeplion 50 mg injekcija
paliperidon
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

50 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONASTA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Xeplion 75 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
paliperidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat v količini, ki ustreza 75 mg paliperidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: polisorbit 20, polietilenglikol 4000, citronska kislina monohidrat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

1 napolnjena injekcijska brizga z 0,75 ml

2 igli

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intramuskularna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/672/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xeplion 75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Xeplion 75 mg injekcija
paliperidon
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

75 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONASTA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Xeplion 100 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
paliperidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat v količini, ki ustreza 100 mg paliperidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: polisorbit 20, polietilenglikol 4000, citronska kislina monohidrat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidroksid, voda za injicije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

1 napolnjena injekcijska brizga z 1 ml

2 igli

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intramuskularna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/672/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xep lion 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Xeplion 100 mg injekcija
paliperidon
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONASTA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Xeplion 150 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
paliperidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat v količini, ki ustreza 150 mg paliperidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: polisorbit 20, polietilenglikol 4000, citronska kislina monohidrat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

1 napolnjena injekcijska brizga z 1,5 ml

2 igli

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intramuskularna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/672/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xep lion 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Xeplion 150 mg injekcija
paliperidon
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

150 mg

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
KOMPLET ZA UVEDBO ZDRAVLJENJA
ZUNANJA OVOJNINA (Z MODRIM OKENCEM)**

1. IME ZDRAVILA

Xeplion 150 mg
Xeplion 100 mg
suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
paliperidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Xeplion 150 mg: Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat v količini, ki ustreza 150 mg paliperidona.
Xeplion 100 mg: Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat v količini, ki ustreza 100 mg paliperidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: polisorbit 20, polietilenglikol 4000, citronska kislina monohidrat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
komplet za uvedbo zdravljenja
Ena škatla vsebuje 2 napolnjeni injekcijski brizgi.
1 napolnjena injekcijska brizga s 150 mg paliperidona v 1,5 ml in 2 igli
1 napolnjena injekcijska brizga s 100 mg paliperidona v 1 ml in 2 igli

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intramuskularna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/672/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xepion 100 mg
xepion 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONASTA ŠKATLA (150 mg NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA, KOMPLET ZA UVEDBO ZDRAVLJENJA – BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Xeplion 150 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
paliperidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat v količini, ki ustreza 150 mg paliperidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: polisorbit 20, polietilenglikol 4000, citronska kislina monohidrat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

za 1. dan

1 napolnjena injekcijska brizga z 1,5 ml

2 igli

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intramuskularna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/672/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xeplion 150 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONASTA ŠKATLA (100 mg NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA, KOMPLET ZA UVEDBO ZDRAVLJENJA – BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Xeplion 100 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
paliperidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat v količini, ki ustreza 100 mg paliperidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: polisorbat 20, polietilenglikol 4000, citronska kislina monohidrat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
za 8. dan
1 napolnjena injekcijska brizga z 1 ml
2 igli

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intramuskularna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/672/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xeplion 100 mg

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Xeplion 25 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
Xeplion 50 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
Xeplion 75 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
Xeplion 100 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
Xeplion 150 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

paliperidon

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Xeplion in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Xeplion
3. Kako uporabljati zdravilo Xeplion
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xeplion
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Xeplion in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Xeplion vsebuje učinkovino paliperidon, ki pripada skupini antipsihotičnih zdravil. Uporablja se za vzdrževalno zdravljenje simptomov shizofrenije pri odraslih bolnikih, stabiliziranih s paliperidonom ali risperidonom.

Če ste se odzvali na prejšnje zdravljenje s paliperidonom ali risperidonom in imate blage ali zmerne simptome bolezni, vas bo zdravnik lahko začel zdraviti z zdravilom Xeplion brez predhodne stabilizacije s paliperidonom ali risperidonom.

Shizofrenija je bolezen s »pozitivnimi« in »negativnimi« simptomi. Pozitivni odražajo pretirano prisotnost simptomov, ki normalno niso prisotni. Na primer oseba s shizofrenijo sliši glasove ali vidi stvari, ki jih ni (halucinacije), verjame v stvari, ki niso resnične (blodnje) ali je nenavadno sumničava do drugih. Negativni odražajo pomanjkanje normalnih občutkov ali vedenj. Na primer oseba s shizofrenijo je otopela in se čustveno ne odziva ali ima težave pri jasnem in logičnem govorjenju. Ljudje s to boleznijo so lahko tudi depresivni, tesnobni, imajo občutek krivde ali so napeti.

Zdravilo Xeplion pomaga lajšati simptome vaše bolezni in preprečuje, da bi se ponovno pojavili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Xeplion

Ne uporabljajte zdravila Xeplion

- če ste alergični na paliperidon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste alergični na drugo antipsihotično zdravilo, ki vsebuje risperidon.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Xeplion se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Tega zdravila niso preučevali pri starejših bolnikih z demenco. Pri starejših bolnikih z

demenco, ki so jih zdravili s podobnimi zdravili, je tveganje za možgansko kap in smrt povečano (glejte poglavje 4, Možni neželeni učinki).

Vsa zdravila imajo neželene učinke. Nekateri neželeni učinki tega zdravila lahko poslabšajo simptome drugih bolezni, zato je pomembno, da se pogovorite z zdravnikom o morebitnih stanjih, ki se lahko poslabšajo med zdravljenjem s tem zdravilom:

- če imate Parkinsonovo bolezen
- če so vam kdaj diagnosticirali stanje s simptomi kot sta povišana telesna temperatura in mišična okorelost (znano tudi kot nevroleptični maligni sindrom)
- če so se pri vas kadar koli pojavili nenormalni gibi jezika in obraza (tardivna diskinezija)
- če ste že imeli majhno število belih krvnih celic (ki bi jo lahko ali ne povzročilo drugo zdravilo)
- če imate sladkorno bolezen ali ste nagnjeni k sladkorni bolezni
- če ste imeli raka dojke ali tumor hipofize v možganih
- če imate srčno bolezen ali se zdravite za srčne bolezni in ste zato nagnjeni k nizkemu krvnemu tlaku
- če imate nizek krvni tlak, kadar nenadoma vstanete ali se usedete iz ležečega položaja
- če imate epilepsijo
- če imate težave z ledvicami
- če imate težave z jetri
- če imate podaljšano in/ali bolečo erekcijo
- če imate težave z nadzorovanjem telesne temperature ali se hitro pregrejete
- če imate nenormalno visoke koncentracije hormona prolaktina v krvi ali imate tumor, ki je odvisen od prolaktina
- če ste imeli vi ali kdo drug v vaši družini krvne strdke, saj je jemanje antipsihotikov povezano z nastankom krvnih strdkov

Če imate katero izmed naštetih stanj, se posvetujte z zdravnikom. Morda bo želel spremeniti odmerek, ki ga jemljete, ali nekaj časa spremljati vaše zdravljenje.

Pri bolnikih, ki so prejeli to zdravilo, so zelo redko opazili nevarno majhno število določenih vrst belih krvnih celic, ki jih potrebujete za obrambo pred okužbo. Zdravnik vam bo morda spremljal število belih krvnih celic v vaši krvi.

Tudi če ste dobro prenašali peroralni paliperidon ali peroralni risperidon, se lahko po injiciranju zdravila Xeplion redko pojavijo alergijske reakcije. Če opazite izpuščaj, vam oteče grlo, vas srbi ali imate težave z dihanjem, takoj poiščite zdravniško pomoč, ker so to lahki znaki hude alergijske reakcije.

To zdravilo lahko povzroči, da se zredite. Preveliko povečanje telesne mase ima lahko neželene učinke na vaše zdravje, zato mora zdravnik redno spremljati vašo telesno maso.

Med jemanjem tega zdravila so pri bolnikih opazili sladkorno bolezen ali njeno poslabšanje, zato bo vaš zdravnik preverjal, če imate znake povečane koncentracije sladkorja v krvi. Pri bolnikih z obstoječo sladkorno boleznijo je treba redno spremljati koncentracije sladkorja v krvi.

To zdravilo lahko zmanjša potrebo po bruhanju, zato lahko prikrije normalen odziv telesa na zaužitje strupenih snovi ali druga zdravstvena stanja.

Med očesno operacijo zaradi zamotnitve očesne leče (katarakta, operacija sive mrežnice) se lahko zgodi, da se zenica (črni krog v sredini očesa) ne širi kot bi se morala. Tudi šarenica (obarvani del očesa) lahko med operacijo postane ohlapna in to lahko povzroči poškodbo očesa. Če se pripravljate na operacijo očesa, morate o jemanju tega zdravila obvestiti zdravnika okulista.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri osebah, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Xeplion

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Sočasno jemanje tega zdravila s karbamazepinom (ki je zdravilo proti epilepsiji in stabilizator razpoloženja) bo morda treba prilagoditi odmerjanje tega zdravila.

To zdravilo deluje predvsem na možgane, zato uporaba drugih zdravil (kot so druga psihiatrična zdravila, opiodi, antihistaminiki in zdravila za spanje), ki tudi delujejo na možgane, lahko povzroči prekomerno izraženost neželenih učinkov kot je zaspanost, ali druge učinke na možgane.

To zdravilo lahko zniža krvni tlak, zato morate biti previdni, če ga uporabljate skupaj z drugimi zdravili, ki tudi znižujejo krvni tlak.

To zdravilo lahko zmanjša učinke zdravil za zdravljenje Parkinsonove bolezni in sindroma nemirnih nog (npr. levodope).

To zdravilo lahko povzroči nepravilnosti na elektrokardiogramu (EKG), ki se kaže kot podaljšano potovanje impulza skozi določen del srca (imenovano tudi »podaljšanje intervala QT«). Med druga zdravila s takim učinkom sodijo nekatera zdravila za zdravljenje srčnega ritma, nekatera zdravila za zdravljenje okužb in drugi antipsihotiki.

Če ste že kdaj imeli epileptične napade, lahko to zdravilo poveča tveganje za ponovitev napadov. Med druga zdravila s takim učinkom sodijo nekatera zdravila za zdravljenje depresije, nekatera zdravila za zdravljenje okužb in drugi antipsihotiki.

Pri sočasni uporabi zdravila Xeplion z zdravili, ki povečajo aktivnost centralnega živčnega sistema (psihostimulansi, kot je metilfenidat), je potrebna previdnost.

Zdravilo Xeplion skupaj z alkoholom

Uživanju alkohola se je treba izogibati.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Med nosečnostjo ne smete uporabljati tega zdravila, razen če ste se o tem pogovorili z zdravnikom. Pri novorojenčkih mater, ki so v zadnjih treh mesecih nosečnosti uporabljale paliperidon, se lahko pojavijo naslednji simptomi: tresenje, okornost ali šibkost mišic, zaspanost, nemir, težave z dihanjem in motnje hranjenja. Če pri otroku opazite kateregakoli od teh simptomov, se posvetujte z zdravnikom.

To zdravilo lahko z materinim mlekom prehaja do dojenčka in mu lahko škoduje, zato ne smete dojiti, če uporabljate to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med zdravljenjem s tem zdravilom se lahko pojavijo omotica, izčrpanost in težave z vidom (glejte poglavje 4). To je treba upoštevati v primerih, kadar je potrebna popolna budnost in pozornost, npr. med vožnjo avtomobila ali pri upravljanju strojev.

Zdravilo Xeplion vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Xeplion

To zdravilo vam bo injiciral zdravnik ali drug zdravstveni delavec. Zdravnik vam bo povedal, kdaj morate prejeti naslednjo injekcijo. Pomembno je, da ne izpustite načrtovanega odmerka. Če ne morete priti na naročeno injiciranje, takoj pokličite zdravnika, da vas čim prej naroči na drug termin.

Prvo (150 mg) in drugo (100 mg) injekcijo tega zdravila boste prejeli v zgornji del roke v razmiku približno enega tedna. Potem vam bodo zdravilo (v odmerkih od 25 mg do 150 mg) injicirali v zgornji del roke ali v zadnjico enkrat na mesec.

Če vam zdravnik zamenja dolgodelujoče injekcije risperidona s tem zdravilom, boste prejeli prvo injekcijo tega zdravila (v odmerkih od 25 mg do 150 mg) v zgornji del roke ali v zadnjico ob načrtovanem naslednjem injiciranju. Nato boste prejeli injekcijo (v odmerkih od 25 mg do 150 mg) v zgornji del roke ali v zadnjico enkrat na mesec.

Glede na vaše simptome lahko zdravnik poveča ali zmanjša količino zdravila, ki jo boste prejeli ob naslednjem načrtovanem mesečnem injiciranju.

Bolniki z okvaro ledvic

Zdravnik vam bo morda moral prilagoditi odmerek tega zdravila glede na delovanje ledvic. Če imate blago okvaro ledvic, vam bo zdravnik lahko zmanjšal odmerek zdravila. Če pa imate zmerno ali hudo okvaro ledvic, tega zdravila ne smete uporabljati.

Starejši

Če imate zmanjšano ledvično funkcijo, vam bo zdravnik morda zmanjšal odmerek tega zdravila.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Xeplion, kot bi smeli

To zdravilo boste prejeli pod zdravniškim nadzorom, zato je malo verjetno, da boste prejeli prevelik odmerek.

Pri bolnikih, ki so jim dali prevelik odmerek paliperidona, se lahko pojavijo naslednji simptomi: zaspanost ali sedacija, hiter srčni utrip, nizek krvni tlak, nenormalen elektrokardiogram (električno spremljanje delovanja srca) ali počasno in nenormalno premikanje obraza, telesa, rok ali nog.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Xeplion

Če prenehate prejemati injekcije, bodo učinki zdravila izginili. Uporabe tega zdravila ne smete prekiniti, razen če vam je to naročil zdravnik, saj se lahko znova pojavijo simptomi bolezni.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite zdravnika, če:

- opazite krvne strdke v venah, največkrat v venah nog (simptomi so oteklina, bolečina in rdečina noge). Krvni strdki lahko potujejo s krvjo v pljuča in povzročijo bolečine v prsnem košu in težko dihanje. Če opazite katerega od teh simptomov, takoj poiščite zdravniško pomoč.
- imate demenco in opazite nenadne spremembe svojega duševnega stanja, šibkost ali odrevenelost (največkrat ene strani) obraza, rok ali nog ali nerazločnost govora, četudi samo za kratek čas. To so lahko znaki možganske kapi.
- imate povišano telesno temperaturo, okorele mišice, se potite ali imate zmanjšano stopnjo zavesti (stanje, ki se imenuje nevroleptični maligni sindrom). Morda bo potrebna takojšnja zdravstvena oskrba.
- ste moški in se pri vas pojavi boleča ali dolgotrajna erekcija, ki se imenuje priapizem. Morda bo potrebna takojšnja zdravniška pomoč.
- imate nehotene ritmične gibe jezika, ust in obraza. Morda bo potrebno prekiniti zdravljenje s paliperidonom.
- če se pojavi huda alergijska reakcija, za katero so značilni povišana telesna temperatura, otekanje ust, obraza, ustnic ali jezika, zasoplost, srbenje, kožni izpuščaj in včasih padec krvnega

- tlaka (posledica »anafilaktične reakcije«). Tudi če ste dobro prenašali peroralni risperidon ali peroralni paliperidon, se redko lahko po injiciranju paliperidona pojavijo alergijske reakcije.
- če načrtujete operacijo na očesu, okulistu ne pozabite povedati, da prejimate to zdravilo. Med očesno operacijo zaradi zamotnitve očesne leče (katarakta) se lahko zgodi, da šarenica (obarvani del očesa) postane ohlapna (kar imenujemo sindrom ohlapne šarenice) in to lahko povzroči poškodbo očesa.
 - veste, da imate nevarno majhno število določenih tipov belih krvnih celic, ki jih potrebujete za obrambo pred okužbo v krvi.

Pojavijo se lahko naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- težave z usnavanjem ali vzdrževanjem spanca

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- simptomi prehlada, okužba sečil, občutek, da imate gripo
- Zdravilo Xeplion lahko zviša nivo hormona, ki ga imenujemo "prolaktin", kar pokaže krvna preiskava (kar lahko povzroči simptome ali pa ne). Če se pojavijo simptomi visokih koncentracij prolaktina, lahko vključujejo: (pri moških) otekanje prsi, težave pri doseganju erekcije ali vzdrževanju erekcije, ali druge težave pri spolnosti, (pri ženskah) nelagodje v dojkah, iztekanje mleka iz dojk, izostanek menstruacije ali druge težave menstrualnega cikla
- zvišana koncentracija sladkorja v krvi, povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase, zmanjšan apetit
- razdražljivost, depresija, tesnoba
- parkinsonizem: to stanje lahko vključuje upočasnjeno ali moteno gibanje telesa, občutek okorelosti ali zategnenosti mišic (kar povzroči krčevite oziroma sunkovite gibe), včasih celo občutek, da gibanje zastane in se nato nadaljuje. Drugi znaki parkinsonizma vključujejo počasne, negotove korake, tresenje v mirovanju, povečano izločanje sline in/ali slinjenje in brezizraznost obraza.
- nemir, občutek zaspanosti ali zmanjšana pozornost
- distonija: stanje, ki vključuje počasno in neprekinjeno krčenje mišic. Čeprav lahko distonija prizadene kateri koli del telesa (lahko povzroči nenormalno telesno držo), se pogosto pojavi na mišicah obraza, vključno z nenormalnimi gibi očesa, ust, jezika ali čeljusti.
- omotica
- diskinezija: to stanje vključuje nehotene mišične gibe in lahko vključuje ponavljajoče krče ali trzajoče gibe ali trzanje
- tremor (tresenje)
- glavobol
- hiter srčni utrip
- visok krvni tlak
- kašelj, zamašen nos
- bolečina v trebuhu, bruhanje, slabost, zaprtje, driska, prebavne motnje, zobobol
- povišane koncentracije jetrnih transaminaz v krvi
- bolečina v kosteh ali mišicah, bolečina v hrbtu, bolečina v sklepih
- izguba menstruacije
- vročina, šibkost, utrujenost
- reakcija ne mestu injiciranja, vključno s srbenjem, bolečino ali otekanjem

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- pljučnica, okužba v prsnem košu (bronhitis), okužba dihalnih poti, okužba obnosnih votlin (sinusov), okužba mehurja, okužba ušes, glivična okužba nohtov, tonzilitis (vnetje mandljev), okužba kože
- zmanjšano število belih krvnih celic, zmanjšano število vrste belih krvnih celic, ki vas pomagajo varovati pred okužbami, slabokrvnost (anemija)
- alergijska reakcija

- sladkorna bolezen ali poslabšanje sladkorne bolezni, povišanje koncentracije insulina (hormon, ki uravnava sladkor v krvi) v krvi
- povečan apetit
- izguba apetita, ki vodi v nezadostno prehranjenost in majhno telesno maso
- povišane koncentracije trigliceridov (maščob) v krvi, povišane koncentracije holesterola v krvi
- motnje spanja, stanje vznemirjenosti (manija), zmanjšana spolna slaba, nervoznost, nočne more
- tardivna diskinezija (nenadzorovano trzanje ali sunkoviti gibi, ki jih ne morete nadzorovati, na obrazu, jeziku ali drugih delih telesa). Svojega zdravnika takoj obvestite, če se pri vas pojavijo nehoteni ritmični gibi jezika, ust in obraza. Morda bo potrebno prekiniti zdravljenje s tem zdravilom.
- omedlevica, neprestana potreba po premikanju delov telesa, omotica pri vstajanju, motnje pozornosti, težave pri govoru, izguba ali nenormalno zaznavanje okusa, zmanjšana občutljivost kože na bolečino in dotik, občutek mravljinčenja, zbadanja in odrevenelosti kože
- zamegljen vid, okužba oči ali "rdeče oko", suhe oči
- občutek vrtenja (vrtoglavica), zvonjenje v ušesih, bolečina v ušesu
- motnje prevajanja med zgornjimi in spodnjimi deli srca, nenormalna električna prevodnost v srca, podaljšanje intervala QT v zapisu aktivnosti srca, hiter srčni utrip pri vstajanju, počasen srčni utrip, nepravilnosti v spremljanju električne aktivnosti srca (elektrokardiogram ali EKG), občutek vibriranja ali močnega utripanja v prsnem košu (palpitacije)
- nizek krvni tlak, znižanje krvnega tlaka pri vstajanju (zato lahko nekateri ljudje, ki prejemajo to zdravilo, občutijo omedlevico, omotico ali izgubijo zavest ob hitrem vstajanju ali usedanju iz ležečega položaja)
- zadihanost, vnetje grla, krvavitve iz nosu, kongestija (zastajanje krvi v žilah) v pljučih
- neprijeten občutek v trebuhu, okužba želodca ali črevesja, oteženo požiranje, suha usta
- prekomerno izločanje plinov ali vetrovi
- povišana koncentracija GGT (jetrnega encima, ki ga imenujemo gama glutamil transferaza) v krvi, povečana koncentracija jetrnih encimov v krvi
- urtikarija (koprivnica), srbenje, izpuščaji, izpadanje las, ekcem, suha koža, pordelost kože, akne, podkožni absces
- povečana koncentracija kreatin fosfokinaze (CPK) v krvi (encima, ki se včasih sprosti ob razpadanju mišic)
- mišični krči, okorelost sklepov, šibkost mišic
- uhajanje urina (nezmožnost nadzora), pogosto uriniranje, bolečine pri uriniranju
- težave pri doseganju ali vzdrževanju erekcije (erektilna disfunkcija), motnje ejakulacije, izostanek menstruacije ali druge motnje menstrualnega cikla (ženske), nastanek dojka pri moških, motnje v spolnosti, bolečina v dojkah, iztekanje mleka iz dojk
- otekanje obraza, ust, oči ali ustnic, otekline po telesu, rokah ali nogah
- zvišanje telesne temperature
- spremenjen način hoje
- bolečina v prsnem košu, neprijeten občutek v prsnem košu, slabo počutje
- otrdelost kože
- padci

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- okužba očesa
- vnetje kože, ki ga povzroča vrsta pršice (garje), luščenje in srbenje lasišča ali kože
- povečano število eozinofilcev (vrste belih krvnih celic) v krvi
- zmanjšano število trombocitov (krvnih ploščic, ki omogočajo ustavljanje krvavitve)
- tresenje glave
- neustrezno sproščanje hormona, ki uravnava količino izločenega urina
- prisotnost sladkorja v urinu
- življenjsko nevarni zapleti pri nenadzorovani sladkorni bolezni
- nizka koncentracija sladkorja v krvi
- prekomerno pitje vode
- negibnost ali neodzivnost v budnem stanju (katatonija)

- zmedenost
- hoja med spanjem
- čustvena otopelost
- nezmožnost doseganja orgazma
- nevroleptični maligni sindrom (zmedenost, zmanjšana stopnja zavesti ali nezavest, visoka telesna temperatura, in huda okorelost mišic), težave s krvnimi žilami v možganih, vključno z nenadno prekinitvijo prekrvavitve možganov (kap ali "mini" kap), neodzivnost na dražljaje, zmanjšana stopnja zavesti, konvulzije (epileptični krči), motnje ravnotežja
- nenormalna koordinacija
- glavkom (povišan tlak v notranjosti očesa)
- težave pri premikanju oči, zavijanje z očmi, preobčutljivost na svetlobo, povečano solzenje, rdeče oči
- atrijska fibrilacija (motnje srčnega ritma), nepravilen srčni utrip
- krvni strdki v pljučih, ki povzročajo bolečino v prsnem košu in oteženo dihanje. Če opazite katerega od teh simptomov, morate takoj poiskati zdravniško pomoč.
- krvni strdki v venah, največkrat v venah nog (simptomi so oteklina, bolečina in rdečina noge). Če opazite katerega od teh simptomov, takoj poiščite zdravniško pomoč.
- rdečica
- težko dihanje med spanjem (začasno prenehanje dihanja med spanjem)
- kongestija (zastajanje krvi v žilah) v pljučih, zapora dihalnih poti
- pokajoči zvoki v pljučih, piskajoče dihanje
- vnetje trebušne slinavke, otečen jezik, nezmožnost zadrževanja blata, zelo trdo blato
- zapora črevesja
- razpokane ustnice
- kožni izpuščaj zaradi zdravila, stanjšanje kože, prhljaj
- razgradnja mišičnih vlaken in bolečine v mišicah (rabdomioliza)
- otekanje sklepov
- nezmožnost odvajanja urina
- neprijeten občutek v dojkah, povečanje žlez v dojkah, povečanje dojk
- izcedek iz nožnice
- priapizem (dolgotrajna erekcija, ki lahko zahteva kirurško zdravljenje)
- zelo nizka telesna temperatura, mrazenje, občutek žeje
- simptomi odtegnitve zdravila
- kopičenje gnoja zaradi okužbe na mestu injiciranja, globoka okužba kože, cista na mestu injiciranja, modrica na mestu injiciranja

Neznana: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- nevarno majhno število določenih vrst belih krvnih celic, ki jih potrebujete za obrambo pred okužbo v krvi
- huda alergijska reakcija, za katero so značilni povišana telesna temperatura, otekanje ust, obraza, ustnic ali jezika, zasoplost, srbenje, kožni izpuščaj in včasih padec krvnega tlaka
- nevarno prekomerno pitje vode
- s spanjem povezane motnje hranjenja
- koma zaradi neurejene sladkorne bolezni
- zmanjšanje kisika v delih telesa (zaradi zmanjšanega pretoka krvi)
- hitro, plitvo dihanje, pljučnica, povzročena z vdihnjeno hrano, motnje glasu
- zmanjšana peristaltika (gibanje črevesja), zaradi česar pride do zapore črevesja
- porumenelost kože in oči (zlatenica)
- resen ali življenje ogrožajoč izpuščaj z mehurji in luščenjem kože, ki se lahko pojavi v ali okrog ust, nosu, oči in spolovil ter se razširi na druge dele telesa (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična-epidermalna nekroliza)
- resna alergijska reakcija z otekanjem, ki lahko zajame grlo in povzroči oteženo dihanje
- sprememba barve kože
- nenormalna telesna drža

- pri novorojenčkih mater, ki so v nosečnosti prejemale zdravilo Xeplion, se lahko pojavijo neželeni učinki zdravila in/ali odtegnitveni simptomi, kot so razdražljivost, počasni ali dolgotrajni krči mišic, tresenje zaspanost, težave z dihanjem ali motnje hranjenja
- znižanje telesne temperature
- odmrle kožne celice in razjede na mestu injiciranja

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Xeplion

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po izteku roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Xeplion

Učinkovina je paliperidon.

Ena 25 mg napolnjena injekcijska brizga zdravila Xeplion vsebuje 39 mg paliperidonijevega palmitata v 0,25 ml.

Ena 50 mg napolnjena injekcijska brizga zdravila Xeplion vsebuje 78 mg paliperidonijevega palmitata v 0,5 ml.

Ena 75 mg napolnjena injekcijska brizga zdravila Xeplion vsebuje 117 mg paliperidonijevega palmitata v 0,75 ml.

Ena 100 mg napolnjena injekcijska brizga zdravila Xeplion vsebuje 156 mg paliperidonijevega palmitata v 1 ml.

Ena 150 mg napolnjena injekcijska brizga zdravila Xeplion vsebuje 234 mg paliperidonijevega palmitata v 1,5 ml.

Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so:

polisorbat 20

polietilenglikol 4000

citronska kislina monohidrat

brezvodni natrijev hidrogenfosfat

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

voda za injekcije

Izgled zdravila Xeplion in vsebina pakiranja

Zdravilo Xeplion je bela do sivkastobela suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem v napolnjeni injekcijski brizgi.

Eno pakiranje vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo in 2 igli.

Komplet za uvedbo zdravljenja:
En paket vsebuje eno 150 mg in eno 100 mg pakiranje zdravila Xeplion.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:
Authorisation Holder.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137-955-955

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 6789 3561

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

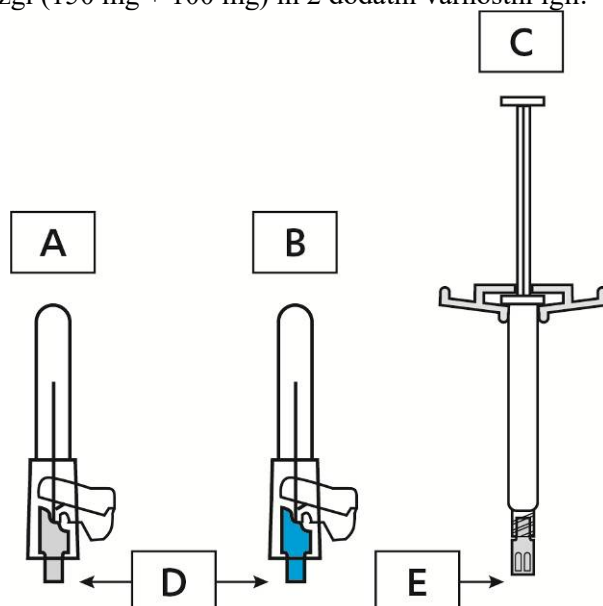
To navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA):
<http://www.ema.europa.eu/>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju, ki jih mora prebrati skupaj z informacijami za predpisovanje (Povzetek glavnih značilnosti zdravila).

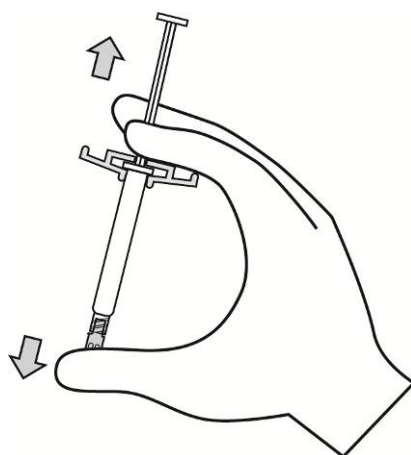
Suspenzija za injiciranje je namenjena samo eni uporabi. Pred uporabo jo je treba pregledati in preveriti, ali so v njej tujki. Ne uporabite, če brizga vsebuje tujke.

Pakiranje vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo in 2 varnostni igli (velikosti 38,1 mm x 0,72 mm (1½ palca, velikost 22) in velikosti 25,4 mm x 0,64 mm (1 palec, velikost 23)) za intramuskularno injiciranje. Zdravilo Xeplion je na voljo tudi v pakiranju za uvedbo zdravljenja, ki vsebuje dve napolnjeni injekcijski brizgi (150 mg + 100 mg) in 2 dodatni varnostni igli.



- (A) 22G x 1½ palca (siv nastavek)
- (B) 23G x 1 palec (moder nastavek)
- (C) napolnjena injekcijska brizga
- (D) nastavek
- (E) vrhnja zaporka

1. Brizgo močno pretresajte vsaj 10 sekund, da postane suspenzija homogena.



2. Izberite ustrezno iglo.

Prvi uvajalni odmerek zdravila Xeplion (150 mg) se injicira na dan 1 v DELTOIDNO mišico in uporabi iglo za injiciranje v DELTOIDNO mišico. Drugi uvajalni odmerek zdravila Xeplion (100 mg) se prav tako injicira v DELTOIDNO mišico čez en teden (dan 8) in uporabi iglo za injiciranje v DELTOIDNO mišico.

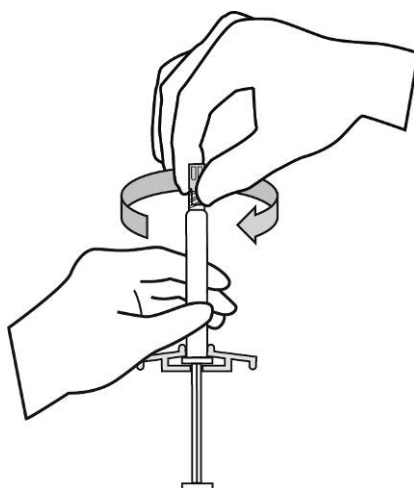
Če bolnik preide z dolgodelujoče injekcije risperidona na zdravilo Xeplion, lahko ob naslednjem načrtovanem injiciranju prejme prvo injekcijo zdravila Xeplion (v odmerkih od 25 mg do 150 mg) v DELTOIDNO ali v GLUTEALNO mišico, pri čemer je treba uporabiti pravo iglo za mesto injiciranja.

Mesečna vzdrževalna injekcija se lahko injicira v DELTOIDNO ali v GLUTEALNO mišico in uporabi pravo iglo za mesto injiciranja.

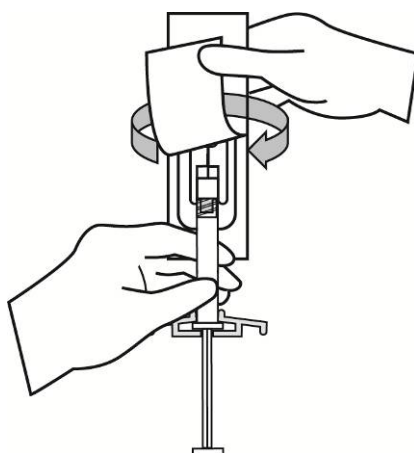
Če bolnik tehta < 90 kg, za injiciranje v DELTOIDNO mišico uporabite iglo velikosti 25,4 mm x 0,64 mm (1 palec, **23 G**) (igla z **modrim** nastavkom); če bolnik tehta ≥ 90 kg, pa uporabite iglo velikosti 38,1 mm x 0,72 mm (1½- palca, **22 G**) (igla s **sivim** nastavkom).

Za injiciranje v GLUTEALNO mišico uporabite iglo velikosti 38,1 mm x 0,72 mm (1 ½- palca, **22 G**) (igla s **sivim** nastavkom).

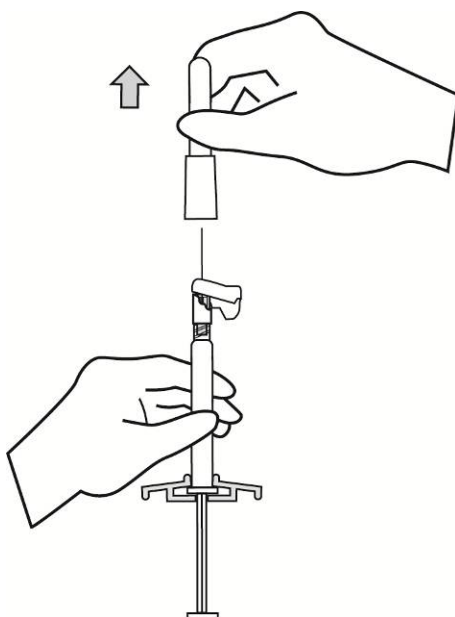
3. Brizgo držite s pokrovčkom obrnjenim navzgor, gumijasto vrhno zaporko odstranite z nežnim vrtenjem.



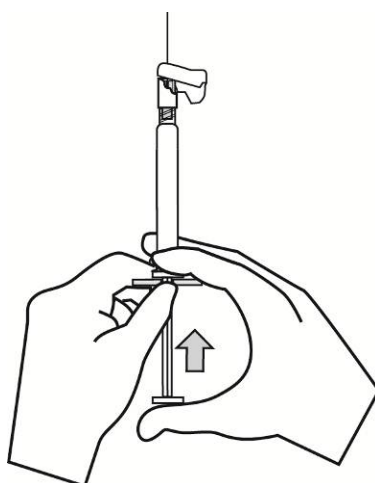
4. Pretisni oмот z varnostno iglo odprite napol. Pokrovček igle primite tako, da ga držite skupaj s plastičnim oмотom. Brizgo držite obrnjeno navzgor. Varnostno iglo pritrđite na brizgo z nežnim vrtenjem, da preprečite razpoke ali poškodbo nastavka igle. Pred injiciranjem vedno preverite brizgo in iglo glede znakov poškodbe ali puščanja.



5. Pokrovček igle potegnite z igle. Pokrovčka ne upogibajte, saj se lahko spoj med iglo in brizgo zrahlja.

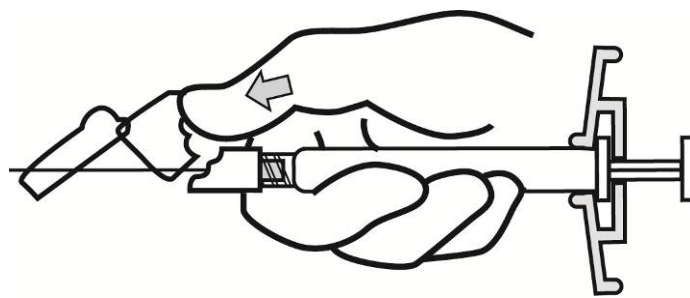


6. Brizgo z iglo postavite v pokončen položaj, da odstranite zrak. Zrak iz brizge odstranite tako, da bat previdno potiskate navzgor.

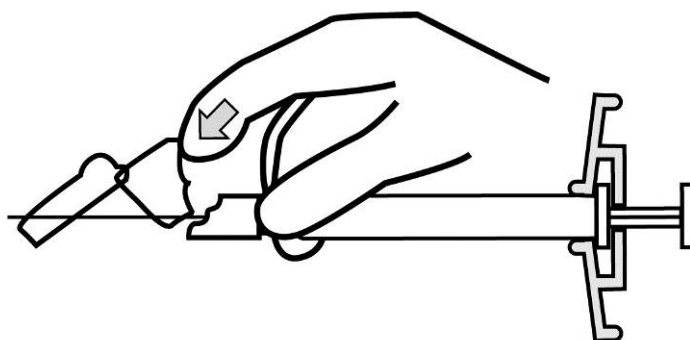


7. Celotno vsebino intramuskularno injicirajte počasi, globoko v izbrano deltoidno ali glutealno mišico bolnika. **Ne injicirajte intravaskularno ali subkutano.**
8. Ko je injiciranje končano, s palcem ali prstom ene roke (8a, 8b) ali plosko površino (8c) aktivirajte sistem za zaščito igle. Sistem je popolnoma aktiviran, ko zaslišite klik. Brizgo skupaj z iglo ustrezno zavržite.

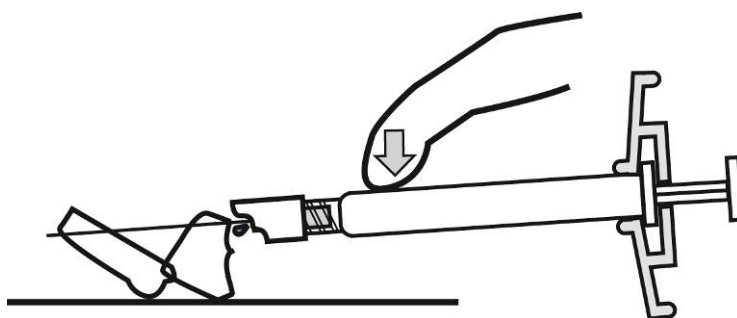
8a



8b



8c



Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.