

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xeplion 25 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Xeplion 50 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Xeplion 75 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Xeplion 100 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Xeplion 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

25 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań

Każda ampułkostrzykawka zawiera 39 mg palmitynianu paliperydonu stanowiącego równoważnik 25 mg paliperydonu.

50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań

Każda ampułkostrzykawka zawiera 78 mg palmitynianu paliperydonu stanowiącego równoważnik 50 mg paliperydonu.

75 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań

Każda ampułkostrzykawka zawiera 117 mg palmitynianu paliperydonu stanowiącego równoważnik 75 mg paliperydonu.

100 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań

Każda ampułkostrzykawka zawiera 156 mg palmitynianu paliperydonu stanowiącego równoważnik 100 mg paliperydonu.

150 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań

Każda ampułkostrzykawka zawiera 234 mg palmitynianu paliperydonu stanowiącego równoważnik 150 mg paliperydonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Zawiesina ma kolor biały lub białawy (kolor złamanej bieli). Odczyn pH zawiesiny jest obojętny (około 7,0).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xeplion jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem.

U wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperydon lub rysperydon, można stosować Xeplion bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychiatryczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zaleca się rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Xeplion od dawki 150 mg w 1. dniu leczenia i 100 mg tydzień później (dzień 8.). W obu przypadkach produkt leczniczy należy podawać do mięśnia naramiennego, aby szybko uzyskać stężenie terapeutyczne (patrz punkt 5.2). Trzecią dawkę należy podać miesiąc po podaniu drugiej dawki inicjującej. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 75 mg, podawane co miesiąc; u niektórych pacjentów korzystne może być stosowanie mniejszej lub większej dawki w zalecanym zakresie od 25 do 150 mg, zależnie od indywidualnej tolerancji leku i (lub) skuteczności. Pacjenci z nadwagą lub otyli mogą wymagać dawek z górnego zakresu (patrz punkt 5.2). Po podaniu drugiej dawki inicjującej comiesięczne dawki podtrzymujące można wstrzykiwać do mięśnia naramiennego lub pośladkowego.

Dostosowanie dawki podtrzymującej można przeprowadzać co miesiąc. Podczas dostosowywania dawki należy uwzględnić charakterystykę przedłużonego uwalniania produktu leczniczego Xeplion (patrz punkt 5.2), ponieważ całkowity skutek leczniczy podawania dawek podtrzymujących może uwidocznić się dopiero po kilku miesiącach.

Zamiana z doustnego paliperydonu lub rysperydonu

W momencie rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Xeplion można przerwać podawanie stosowanego wcześniej doustnego paliperydonu lub rysperydonu. U niektórych pacjentów korzystne może być stopniowe wycofywanie wcześniej stosowanego leku. Stosowanie produktu leczniczego Xeplion należy rozpocząć, jak opisano powyżej na początku punktu 4.2.

Zamiana z rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu

Przestawiając pacjenta z leczenia rysperydonem w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu na leczenie produktem leczniczym Xeplion, należy zastąpić nim następne zaplanowane wstrzyknięcie. Następnie należy kontynuować stosowanie produktu leczniczego Xeplion w odstępach miesięcznych. Nie jest wymagany rozpoczynający schemat dawkowania, obejmujący wstrzyknięcia domięśniowe (odpowiednio w dniu 1. i dniu 8.), opisany powyżej w punkcie 4.2. Pacjenci, których stan ustabilizowano wcześniej za pomocą różnych dawek rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu, mogą osiągnąć podobną ekspozycję na paliperydon w stanie stacjonarnym podczas leczenia podtrzymującego comiesięcznymi dawkami produktu leczniczego Xeplion, zgodnie z przeliczeniem zamieszczonym w poniższej tabeli:

Dawki rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu i dawki produktu leczniczego Xeplion, wymagane do osiągnięcia podobnej ekspozycji na paliperydon w stanie stacjonarnym

Poprzednia dawka rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu	Produkt leczniczy Xeplion
25 mg co 2 tygodnie	50 mg co miesiąc
37,5 mg co 2 tygodnie	75 mg co miesiąc
50 mg co 2 tygodnie	100 mg co miesiąc

Leki przeciwpsychotyczne należy odstawiać zgodnie z odpowiednimi informacjami dotyczącymi przepisywania produktu. Przerywając stosowanie produktu leczniczego Xeplion, należy wziąć pod uwagę przedłużony charakter jego uwalniania. Należy okresowo oceniać potrzebę kontynuacji stosowania leku zwalczającego objawy pozapiramidowe (EPS).

Pominięte dawki

Unikanie pominięcia dawek

Zaleca się podanie drugiej dawki początkowej produktu leczniczego Xeplion tydzień po podaniu pierwszej dawki. Aby uniknąć pominięcia dawki, pacjentom można podać drugą dawkę 4 dni przed lub po wyznaczonym terminie jednego tygodnia (dnia 8.). Podobnie, trzecią i kolejne dawki po początkowym schemacie dawkowania zaleca się podawać w odstępach comiesięcznych. Aby uniknąć pominięcia dawki, pacjentom można podać dawkę do 7 dni przed lub po upływie miesięcznego terminu.

Jeśli opuszczono ustalony termin drugiego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xeplion (dzień 8. $\pm$ 4 dni), zalecane ponowne rozpoczęcie dawkowania zależy od tego, ile czasu upłynęło od pierwszego wstrzyknięcia.

Pominięcie drugiej dawki początkowej (<4 tygodnie od pierwszego wstrzyknięcia)

Jeśli od pierwszego wstrzyknięcia upłynęło mniej niż 4 tygodnie, pacjentowi należy jak najszybciej podać drugą dawkę 100 mg do mięśnia naramiennego. Po 5 tygodniach od pierwszego wstrzyknięcia (niezależnie od terminu drugiego wstrzyknięcia) pacjentowi należy podać trzecią dawkę produktu leczniczego Xeplion, wynoszącą 75 mg, do mięśnia naramiennego lub pośladkowego. Następnie należy przestrzegać zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.

Pominięcie drugiej dawki początkowej (4-7 tygodni od pierwszego wstrzyknięcia)

Jeśli od pierwszego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xeplion upłynęło od 4 do 7 tygodni, należy wznowić dawkowanie, rozpoczynając od dwóch wstrzyknięć po 100 mg w następujący sposób:

1. wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego najszybciej, jak to możliwe,
2. kolejne wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego tydzień później,
3. wznowienie zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.

Pominięcie drugiej dawki początkowej (>7 tygodni od pierwszego wstrzyknięcia)

Jeśli od pierwszego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xeplion upłynęło ponad 7 tygodni, należy rozpocząć dawkowanie zgodnie z zamieszczonym powyżej opisem zalecanego rozpoczęcia dawkowania produktu leczniczego Xeplion.

Pominięcie comiesięcznej dawki podtrzymującej (od 1 miesiąca do 6 tygodni)

Po rozpoczęciu leczenia zaleca się comiesięczny cykl stosowania produktu leczniczego Xeplion. Jeśli od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło mniej niż 6 tygodni, należy możliwie jak najszybciej podać ustaloną poprzednio dawkę stabilizującą. Następnie podawać dawkę w miesięcznych odstępach.

Pominięcie comiesięcznej dawki podtrzymującej (>6 tygodni do 6 miesięcy)

Jeśli od ostatniego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xeplion upłynęło więcej niż 6 tygodni, zalecenia są następujące:

U pacjentów stabilnych po dawce od 25 do 100 mg

1. możliwie jak najszybsze wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego takiej samej dawki, na jakiej poprzednio utrzymywał się stabilny stan pacjenta,
2. kolejne wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego (takiej samej dawki) tydzień później (dzień 8.)
3. wznowienie zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.

U pacjentów stabilnych po dawce 150 mg

1. możliwie jak najszybsze wstrzyknięcie dawki 100 mg do mięśnia naramiennego
2. kolejne wstrzyknięcie dawki 100 mg do mięśnia naramiennego tydzień później (dzień 8.)

3. wznowienie zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.

Pominięcie comiesięcznej dawki podtrzymującej (>6 miesięcy)

Jeśli od ostatniego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xeplion upłynęło ponad 6 miesięcy, należy rozpocząć dawkowanie zgodnie z zamieszczonym powyżej opisem zalecanego rozpoczęcia dawkowania produktu leczniczego Xeplion.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u osób w wieku >65 lat.

Ogólnie, zalecane dawkowanie produktu leczniczego Xeplion u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek jest takie samo, jak u młodszych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponieważ jednak u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek może być upośledzona, konieczne może być dostosowanie dawki (zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek patrz: *Zaburzenia czynności nerek*).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono systematycznych badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Xeplion u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od ≥ 50 do < 80 ml/min) zaleca się rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Xeplion od dawki wynoszącej 100 mg w 1. dniu leczenia i 75 mg tydzień później. Obie dawki należy podawać do mięśnia naramiennego. Zalecana comiesięczna dawka podtrzymująca wynosi 50 mg, a możliwy zakres to 25 do 100 mg, w zależności od tolerancji pacjenta na lek i (lub) skuteczności.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Xeplion u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (klirens kreatyniny < 50 ml/min) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Jak wskazuje doświadczenie zebrane podczas stosowania doustnego paliperydonu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie badano skutków przyjmowania paliperydonu przez pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego zaleca się ostrożność w przypadku leczenia tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xeplion u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Xeplion jest przeznaczony wyłącznie do stosowania domięśniowego. Należy go wstrzykiwać powoli, głęboko do mięśnia. Każde wstrzyknięcie powinien wykonać pracownik personelu medycznego. Dawkę należy podawać w pojedynczym wstrzyknięciu. Nie należy jej podawać w podzielonych wstrzyknięciach. Dawki nie wolno podawać dożylnie ani podskórnice.

Dawki początkowe w dniach 1. i 8. należy podawać do mięśnia naramiennego w celu szybkiego uzyskania stężenia terapeutycznego (patrz punkt 5.2). Po podaniu drugiej dawki inicjującej, comiesięczne dawki podtrzymujące można podawać do mięśnia naramiennego lub pośladkowego. W razie bólu w miejscu wstrzyknięcia, jeśli pacjent źle znosi związany z tym dyskomfort, należy rozważyć zamianę z wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego na wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego, i odwrotnie (patrz punkt 4.8). Zaleca się także zmiany strony lewej i prawej (patrz poniżej).

W celu uzyskania informacji dotyczących przygotowania produktu leczniczego Xeplion do stosowania patrz Ulotka dla Pacjenta (Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników ochrony zdrowia).

Wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego

Zalecany rozmiar igły do wstrzyknięć początkowych i podtrzymujących produktu leczniczego Xeplion do mięśnia naramiennego zależy od masy ciała pacjenta. Dla osób o masie ciała ≥ 90 kg zaleca się używanie igły w rozmiarze 1½ cala, 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Dla osób o masie ciała < 90 kg zaleca się używanie igły w rozmiarze 1 cal, 23 G (25,4 mm x 0,64 mm). Wstrzyknięcia należy wykonywać naprzemiennie do obu mięśni naramiennych.

Wstrzyknięcie do mięśnia pośladkowego

Zalecany rozmiar igły do wstrzyknięć podtrzymujących produktu leczniczego Xeplion do mięśnia pośladkowego wynosi 1½ cala, 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Wstrzyknięcia należy wykonać w górnej zewnętrznej ćwiartce mięśnia pośladkowego. Wstrzyknięcia należy wykonywać naprzemiennie do obu mięśni pośladkowych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, rysperydon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zastosowanie u pacjentów w stanie silnego pobudzenia lub w ostrym stanie psychiatrycznym

Produktu leczniczego Xeplion nie należy stosować do leczenia silnego pobudzenia ani ostrych stanów psychiatrycznych, gdy wymagane jest natychmiastowe złagodzenie objawów.

Odstęp QT

Należy zachować ostrożność, gdy paliperydon przepisywany jest pacjentom z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, a także podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które wydłużają odstęg QT.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Podczas przyjmowania paliperydonu zgłaszano występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego (NMS — *Neuroleptic Malignant Syndrome*), charakteryzującego się: podwyższeniem temperatury ciała, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy. Ponadto może wystąpić mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. Jeśli u pacjenta rozwiną się objawy przedmiotowe lub podmiotowe wskazujące na zespół NMS, należy przerwać stosowanie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym paliperydonu.

Późne dyskinezy

Produkty lecznicze o właściwościach antagonistycznych w stosunku do receptorów dopaminy były kojarzone z pojawianiem się późnych dyskinez, charakteryzujących się rytmicznymi ruchami mimowolnymi, głównie języka i (lub) twarzy. Jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie stosowania wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym paliperydonu.

Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

Podczas stosowania produktu leczniczego Xeplion stwierdzano wystąpienie leukopenii, neutropenii i agranulocytozy. Agranulocytozę po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo rzadko.

(<1/10 000 pacjentów). Pacjentów z istotną klinicznie leukopenią lub poplekową leukopenią/neutropenią w wywiadzie należy obserwować przez pierwsze kilka miesięcy leczenia. Należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego Xeplion przy pierwszym objawie istotnego klinicznie zmniejszenia liczby leukocytów, wobec braku innych czynników przyczynowych. Pacjentów ze znaczącą klinicznie neutropenią należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich gorączka lub inne objawy przedmiotowe lub podmiotowe infekcji, oraz podjąć natychmiastowe leczenie w razie wystąpienia takich objawów. U pacjentów z ciężką neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów $<1 \times 10^9/l$) należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Xeplion i badać liczbę leukocytów do momentu powrotu wyniku do normy.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu do obrotu rzadko stwierdzano reakcje anafilaktyczne u pacjentów, którzy wcześniej tolerowali doustnie przyjmowany rysperydon lub paliperydon (patrz punkty 4.1 i 4.8).

Jeśli wystąpią reakcje nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu Xeplion, wdrożyć w razie potrzeby odpowiednie środki wspomagające i obserwować pacjenta do czasu ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Hiperglikemia i cukrzyca

Podczas leczenia paliperydonem stwierdzano wystąpienie hiperglikemii, cukrzycy i zaostrzenie przebiegu wcześniej występującej cukrzycy. W niektórych przypadkach zgłaszano wcześniej zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Związek z kwasem ketonowym był zgłaszany bardzo rzadko, a ze śpiączką cukrzycową rzadko. Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej zgodnie z wytycznymi terapii przeciwpsychotycznej. U pacjentów leczonych jakimkolwiek atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, w tym produktem leczniczym Xeplion, należy obserwować objawy hiperglikemii (takie jak: polidypsja, poliuria, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą należy regularnie badać, czy nie pogarsza się u nich kontrola glikemii.

Zwiększenie masy ciała

Podczas stosowania produktu Xeplion zgłaszano znaczne zwiększenie masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Hiperprolaktynemia

Badania hodowli tkankowych sugerują, że prolaktyna może stymulować wzrost komórek nowotworów piersi u ludzi. Chociaż w badaniach klinicznych i epidemiologicznych nie wykazano dotychczas wyraźnego związku ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentek z wywiadem medycznym w tym kierunku. Paliperydon należy stosować ostrożnie u pacjentów z nowotworami potencjalnie zależnymi od prolaktyny.

Hipotonia ortostatyczna

Ze względu na działanie blokujące receptory alfa-adrenergiczne paliperydon może wywoływać u niektórych pacjentów hipotonię ortostatyczną.

Na podstawie zebranych danych pochodzących z trzech sześciotygodniowych, kontrolowanych placebo badań z użyciem podawanych doustnie tabletek paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu w ustalonej dawce (3, 6, 9 i 12 mg) stwierdzono niedociśnienie ortostatyczne u 2,5% badanych przyjmujących doustnie paliperydon i 0,8% badanych przyjmujących placebo. Xeplion należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (np. niewydolnością serca, zawałem lub niedokrwieniem serca albo zaburzeniami przewodnictwa), chorobą naczyń mózgowych lub stanami predysponującymi pacjenta do niedociśnienia (np. odwodnienie i hipowolemia).

Drgawki

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Xeplion u pacjentów, u których występowały wcześniej drgawki lub stany mogące obniżać próg drgawkowy.

Zaburzenia czynności nerek

Stężenia paliperydonu w osoczu są zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i dlatego u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Xeplion u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugh). Zaleca się ostrożność podczas stosowania paliperydonu u takich pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Nie badano stosowania produktu leczniczego Xeplion u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem. U pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, u których występuje ryzyko udaru mózgu, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Xeplion.

Prezentowane poniżej informacje uzyskano dla rysperydonu, ale przyjmuje się je jako wiążące również dla paliperydonu.

Śmiertelność ogólna

W metaanalizie 17 badań klinicznych z grupą kontrolną, w grupie pacjentów w podeszłym wieku leczonych innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym rysperydonem, aripiprazolem, olanzapiną i kwetiapiną, stwierdzono większe ryzyko zgonu niż w grupie placebo. Wśród pacjentów leczonych rysperydonem śmiertelność wyniosła 4% w porównaniu do 3,1% u pacjentów przyjmujących placebo.

Zdarzenia niepożądane naczyniowo-mózgowe

W randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo przeprowadzonych u pacjentów z otępieniem stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, w tym rysperydon, aripiprazol i olanzapinę, wystąpiło około 3-krotne zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany.

Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego

Lekarz przepisujący Xeplion pacjentowi z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciał Lewy'ego (*DLB — Dementia with Lewy Bodies*) powinien rozważyć stosunek ryzyka do korzyści, ze względu na podwyższone w tych grupach pacjentów ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego (*NMS — Neuroleptic Malignant Syndrome*), jak również zwiększoną wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne. Zwiększona wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne może manifestować się dezorientacją, splątaniem, zaburzeniem świadomości, niestabilnością postawy z częstymi upadkami, co towarzyszy objawom pozapiramidowym.

Priapizm

Donoszono o przypadkach priapizmu wywołanych przez leki przeciwpsychotyczne (do których należy rysperydon) o działaniu blokującym receptory alfa-adrenergiczne.

Podczas obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano również przypadki priapizmu wywołane przez paliperydon, będący aktywnym metabolitem rysperydonu.

Należy poinformować pacjentów, aby zgłosili się pilnie do lekarza, jeśli objawy priapizmu nie ustąpią w ciągu 3-4 godzin.

Regulacja temperatury ciała

Lekom przeciwpyschotycznym przypisywano właściwość zakłócania zdolności organizmu do obniżania temperatury podstawowej ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w przypadku przypisywania produktu Xeplion pacjentom, którzy mogą znaleźć się w sytuacjach sprzyjających podwyższeniu podstawowej temperatury ciała, np.: podejmujących intensywny wysiłek fizyczny, narażonych na działanie skrajnie wysokich temperatur, przyjmujących jednocześnie leki o działaniu przeciwoholinergicznym lub odwodnionych.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpyschotycznych zgłaszano incydenty żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ang. venous thromboembolism, VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpyschotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem leczniczym Xeplion należy rozpoznać wszystkie potencjalne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych oraz podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze.

Działanie przeciwwymiotne

W badaniach przedklinicznych z użyciem paliperydonu obserwowano działanie przeciwwymiotne. W przypadku stosowania leku u ludzi działanie to może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania niektórych leków lub stany, takie jak niedrożność jelit, zespół Reye'a i nowotwór mózgu.

Sposób podawania

Należy uważać, aby uniknąć nieumyślnego podania produktu leczniczego Xeplion do naczynia krwionośnego.

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu antagonistycznym na receptory alfa₁-adrenergiczne, takie jak Xeplion, stwierdzano podczas operacji usunięcia zaćmy śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *Intraoperative floppy iris syndrome*, IFIS) (patrz punkt 4.8).

Zespół IFIS może zwiększać ryzyko powikłań ocznych w trakcie i po zabiegu. Przed zabiegiem trzeba poinformować wykonującego go okulistę o aktualnym lub wcześniejszym przyjmowaniu produktów leczniczych o działaniu antagonistycznym na receptory alfa₁-adrenergiczne. Nie ustalono możliwych korzyści z odstawienia leków blokujących receptory alfa₁ przed zabiegiem usunięcia zaćmy i należy to rozważyć wobec ryzyka przerwania leczenia przeciwpyschotycznego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku przepisywania produktu leczniczego Xeplion wraz z innymi produktami leczniczymi wydłużającymi ośp QT, np. lekami przeciwaritmicznymi klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) oraz lekami przeciwaritmicznymi klasy III (np. amiodaron, sotalol), a także niektórymi lekami przeciwhistaminowymi, innymi lekami przeciwpyschotycznymi, a także przeciwmalarycznymi (np. meflokina). Powyższa lista ma charakter informacyjny i nie jest listą wyczerpującą.

Możliwość wpływu produktu leczniczego Xeplion na inne leki

Nie przewiduje się istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych paliperydonu z produktami leczniczymi, które są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P-450.

Biorąc pod uwagę zasadniczy wpływ paliperydonu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (patrz punkt 4.8), należy zachować ostrożność, stosując Xeplion w połączeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi ośrodkowo, np. anksjolitykami, większością leków przeciwpsychotycznych, lekami nasennymi, opioidami lub alkoholem.

Paliperydon może antagonizować działanie lewodopy i innych agonistów dopaminergicznych. Jeśli to połączenie leków wydaje się konieczne, szczególnie w schyłkowej fazie choroby Parkinsona, należy zastosować najmniejsze skuteczne dawki obu leków.

Z powodu możliwości wywoływania hipotonii ortostatycznej (patrz punkt 4.4), można zaobserwować efekt addytywny w przypadku stosowania produktu leczniczego Xeplion wraz z innymi produktami leczniczymi o takim samym potencjale, np. innymi lekami przeciwpsychotycznymi lub lekami trójpierścieniowymi.

Zaleca się ostrożność, jeśli paliperydon podawany jest z innymi produktami leczniczymi, które obniżają próg drgawkowy, np.: fenotiazynami lub butyrofenonami, lekami trójpierścieniowymi lub selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), tramadolem, meflokiną itd.

Jednoczesne doustne podawanie tabletek paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu w stanie stacjonarnym (12 mg/dobę) wraz z tabletkami diwalproinianu sodu o przedłużonym uwalnianiu (od 500 mg do 2000 mg raz na dobę) nie wpływało na farmakokinetykę walproinianu w stanie stacjonarnym.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Xeplion i litu, jednak jest ona mało prawdopodobna.

Możliwość wpływu innych leków na Xeplion

Badania *in vitro* wykazały, że w metabolizmie paliperydonu w minimalnym stopniu mogą uczestniczyć enzymy CYP2D6 i CYP3A4, nie ma jednak wyników badań *in vivo* wskazujących, że te izoenzymy odgrywają znaczącą rolę w metabolizmie paliperydonu. Jednoczesne podawanie doustne paliperydonu z paroksetyną, silnym inhibitorem enzymu CYP2D6, nie miało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę paliperydonu.

Jednoczesne podawanie doustnego paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę wraz z karbamazepiną w dawce 200 mg dwa razy na dobę spowodowało zmniejszenie średniej wartości C_{max} w stanie stacjonarnym oraz wartości AUC paliperydonu o około 37%. Jest to w znacznym stopniu spowodowane zwiększeniem o 35% klirensu nerkowego paliperydonu, prawdopodobnie w wyniku pobudzenia przez karbamazepiną aktywności glikoproteiny P (P-gp) znajdującej się w nerkach. Niewielkie zmniejszenie ilości substancji czynnej wydalonej z moczem w postaci niezmienionej sugeruje niewielki wpływ na metabolizm zależny od enzymów CYP lub dostępność biologiczną paliperydonu w przypadku skojarzonego stosowania z karbamazepiną. Większe spadki stężenia paliperydonu w osoczu mogą nastąpić po większych dawkach karbamazepiny. Rozpoczynając stosowanie karbamazepiny, dawkę produktu leczniczego Xeplion należy ponownie ocenić i, w razie potrzeby, zwiększyć. I odwrotnie, w przypadku przerwania stosowania karbamazepiny, dawkę produktu leczniczego Xeplion należy ponownie ocenić i, w razie potrzeby, zmniejszyć.

Jednoczesne doustne podawanie pojedynczej dawki paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (12 mg) wraz z diwalproinianem sodu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (dwie tabletki 500 mg raz dziennie) spowodowało zwiększenie o ok. 50% wartości C_{max} i AUC paliperydonu, prawdopodobnie w wyniku zwiększonego wchłaniania po podaniu doustnym. Ponieważ nie zaobserwowano wpływu na klirens ogólnoustrojowy, nie oczekuje się istotnej klinicznie interakcji między diwalproinianem sodu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i produktu leczniczego Xeplion podawanego domięśniowo. Nie zbadano tej interakcji w przypadku stosowania produktu leczniczego Xeplion.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Xeplion z rysperydonem lub paliperydonem podawanym doustnie

Ponieważ paliperydon jest głównym aktywnym metabolitem rysperydonu, należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania przez dłuższy czas rysperydonu lub doustnego paliperydonu z produktem leczniczym Xeplion. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Xeplion jednocześnie z innymi lekami przeciwpsychotycznymi są ograniczone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania paliperydonu podczas ciąży. Podawany domięśniowo palmitynian paliperydonu i podawany doustnie paliperydon nie wywoływały wad rozwojowych w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach, jednak zaobserwowano inne rodzaje szkodliwego wpływu na rozród (patrz punkt 5.3). Noworodki narażone na działanie paliperydonu w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienne o różnym nasileniu i czasie trwania po porodzie. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane. Produktu leczniczego Xeplion nie należy stosować w czasie ciąży, jeśli nie jest to konieczne.

Karmienie piersią

Paliperydon przenika do mleka ludzkiego w takiej ilości, że może wpływać na organizm dziecka karmionego piersią, jeśli kobieta karmiąca przyjmuje dawki terapeutyczne leku. Produkt Xeplion nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

W badaniach nieklinicznych nie zaobserwowano istotnego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Paliperydon może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ze względu na potencjalne działanie na układ nerwowy i wzrok, wiążące się z objawami takimi jak sedacja, senność, omdlenia, niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.8). Dlatego należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów mechanicznych i nie obsługiwali maszyn, aż do ustalenia indywidualnej podatności na działanie produktu leczniczego Xeplion.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszano następujące działania niepożądane leku: bezsenność, ból głowy, lęk, infekcję górnych dróg oddechowych, reakcje w miejscu wstrzyknięć, parkinsonizm, zwiększenie masy ciała, akatyzyę, pobudzenie, sedację/senność, nudności, zaparcia, zawroty głowy, ból mięśniowo-szkieletowy, częstoskurcz, drżenie, ból w jamie brzusznej, wymioty, biegunkę, zmęczenie i dystonię. Akatyzya i sedacja/senność były zależne od wielkości dawki.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Poniżej wymieniono wszystkie działania niepożądane zgłoszone podczas stosowania paliperydonu zgodnie z kategoriami częstości występowania w badaniach klinicznych produktu leczniczego Xeplion. Przyjęto następujące określenia odnoszące się do częstości występowania działań

niepożądanych: *bardzo często* ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), *rzadko* ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), *bardzo rzadko* ($< 1/10\ 000$) oraz *nieznana* (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku				
	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, grypa	zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie ucha, zakażenie oka, zapalenie migdałków, zapalenie tkanki łącznej, akaroza skórna, ropień podskórny	grzybica paznokci	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			zmniejszenie liczby leukocytów, niedokrwistość, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie liczby eozynofili	agranulocytoza ^e , neutropenia, trombocytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna ^e	
Zaburzenia endokrynologiczne		hiperprolaktynemia ^a		nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	obecność glukozy w moczu
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperglikemia, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi	cukrzyca ^c , hiperinsulinemia, zwiększenie apetytu, jadłowstręt, zmniejszenie apetytu, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi	zatrucie wodne ^e , cukrzycowa kwasica ketonowa ^e , hipoglikemia, polidypsja	
Zaburzenia psychiczne	bezsenność ^d	pobudzenie, depresja, lęk	zaburzenia snu, mania, stan splątania, zmniejszone libido, nerwowość, koszmary senne	przytępienie afektu ^e , anorgazmia	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	parkinsonizm ^b , akatyzja ^b , sedacja/senność, dystonia ^b , zawroty głowy, dyskineza ^b , drżenie	późne dyskinezy, napady drgawkowe ^d , omdlenia, hiperaktywność psychomotoryczna, zawroty głowy związane z pozycją	złośliwy zespół neuroleptyczny, niedokrwienie mózgu, brak reakcji na bodźce, utrata świadomości, zmniejszony	

			ciężkie, zaburzenia koncentracji, dyzartria, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje	poziom świadomości, śpiączka cukrzycowa ^e , zaburzenia równowagi, nieprawidłowa koordynacja ^e , kiwanie głową ^e	
Zaburzenia oka			niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, suche oko	jaskra ^e , zaburzenia ruchów gałki ocznej, rotacyjne ruchy gałek ocznych, światłowstręt, zwiększone łzawienie, przekrwienie oczu	
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy, szum w uszach, ból ucha		
Zaburzenia serca		bradykardia, tachykardia	migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy, wydłużenie odstępu QT w EKG, zespół tachykardii postawno-ortostatycznej, nieprawidłowy zapis EKG, kołatanie serca	niemierność zatokowa	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne	zatorowość płucna ^e , zakrzepica żył głębokich, niedokrwienie ^e , napady zacierwienia	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa	duszność, zastój krwi w płucach, sapanie, ból gardła i krtani, krwawienie z nosa	zespół bezdechu śródseennego ^e , hiperwentylacja ^e , zachłystowe zapalenie płuc ^e , przekrwienie dróg oddechowych dysfonia ^e	
Zaburzenia żołądka i jelit		ból w jamie brzusznej, wymioty, nudności, zaparcia, biegunka, niestrawność, ból zęba	dyskomfort w jamie brzusznej, zapalenie żołądka i jelit, suchość śluzówki jamy ustnej, wzdęcia	zapalenie trzustki, niedrożność jelit ^e , ileus, obrzęk języka, nietrzymanie stolca, kamienie kałowe, dysfagia, zapalenie warg ^e	

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności aminotransferaz	zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	żółtaczka ^e	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka	pokrzywka, świąd, łysienie, wyprysk, sucha skóra, rumień, trądzik	obrzęk naczyniowy ^e , wysypka polekowa, hiperkeratoza, odbarwienie skóry ^e , łojotokowe zapalenie skóry ^e , łupież	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból mięśniowo-szkieletowy, bóle pleców	skurcze mięśni, sztywność stawów, ból szyi, ból stawów	rabdomioliza ^e , zwiększone stężenie kinazy fosfokreatynowej we krwi, nieprawidłowa postawa ciała ^e , obrzęk stawów, osłabienie mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			nietrzymanie moczu, częstomocz, dysuria	zastój moczu	
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy				noworodkowy zespół odstawienny (patrz punkt 4.6) ^e	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji, brak miesiączki, opóźnienia miesiączki, zaburzenia miesiączkowania ^d , ginekomastia, mlekotok, zaburzenia seksualne, wydzielina z pochwy	priapizm ^e , ból piersi, dyskomfort piersi, obrzmienie, piersi, powiększenie piersi, wydzielina z piersi	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		gorączka, astenia, zmęczenie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia	obrzęk twarzy, obrzęk ^d , nieprawidłowy sposób chodzenia, ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, złe samopoczucie, stwardnienie	hipotermia, zmniejszenie temperatury ciała ^e , dreszcze, zwiększenie temperatury ciała, pragnienie, zespół odstawienia leku ^e , ropień w miejscu	

				wstrzyknięcia, zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia, torbiel w miejscu wstrzyknięcia ^e , krwiak w miejscu wstrzyknięcia	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			upadek		

^a Patrz poniżej „Hiperprolaktynemia”.

^b Patrz poniżej „Objawy pozapiramidowe”.

^c W badaniach z kontrolą placebo cukrzycę zgłaszano u 0,32% osób leczonych produktem leczniczym Xeplion w porównaniu do 0,39% w grupie placebo. Całkowita częstość występowania cukrzycy we wszystkich badaniach klinicznych wyniosła 0,47% u wszystkich osób leczonych produktem leczniczym Xeplion.

^d **Bezsennaść obejmuje:** trudności z zasypianiem, bezsennaść śródnocną; **Napady drgawkowe obejmują:** uogólniony napad toniczno-kloniczny; **Obrzęk obejmuje:** obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk ciastowaty. **Zaburzenia miesiączkowania obejmują:** nieregularne miesiączkowanie, skąpe miesiączkowanie.

^e Stwierdzano po wprowadzeniu paliperydonu do obrotu.

Działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania różnych postaci farmaceutycznych rysperydonu

Paliperydon jest czynnym metabolitem rysperydonu, dlatego profile działań niepożądanych tych substancji (w tym zarówno postaci doustnych, jak i postaci we wstrzyknięciach) odpowiadają sobie wzajemnie. Oprócz wyżej wymienionych działań niepożądanych, podczas stosowania produktów rysperydonu stwierdzono następujące działania, które mogą wystąpić podczas stosowania produktu Xeplion.

Zaburzenia układu nerwowego: zaburzenia mózgowo-naczyniowe;

Zaburzenia oka: zespół wiotkiej tęczówki (śródoperacyjny);

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: szmery oddechowe;

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (stwierdzone podczas stosowania rysperydonu w postaci wstrzyknięć): martwica w miejscu wstrzyknięcia, wrzód w miejscu wstrzyknięcia;

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcja anafilaktyczna

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej po wstrzyknięciu produktu Xeplion u pacjentów, którzy wcześniej tolerowali doustne postacie rysperydonu lub paliperydonu (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z miejscem wstrzyknięcia był ból. Nasilenie większości zgłaszanych reakcji określano jako łagodne do umiarkowanego. We wszystkich badaniach fazy 2 i 3 w ocenie bólu w miejscu wstrzyknięcia przez badanych opartej na skali wzrokowo-analogowej wykazano tendencję do zmniejszania częstości występowania i natężenia odczucia z czasem. Wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego były postrzegane jako nieznacznie bardziej bolesne od wstrzyknięć takiej samej dawki do mięśnia pośladkowego. Pozostałe reakcje w miejscu wstrzyknięcia charakteryzowały się przeważnie łagodnym nasileniem. Były to m.in.: stwardnienie (często), świąd (niezbyt często) i guzki (rzadko).

Objawy pozapiramidowe (EPS)

Objawy pozapiramidowe uwzględniały łącznie następujące zespoły objawów: parkinsonizm (w tym zwiększone wydzielanie śliny, sztywność mięśni szkieletowych, parkinsonizm, ślinienie się, sztywność typu koła zębatego, bradykineza, hipokineza, maskowata twarz, napięcie mięśni, akineza, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski, nieprawidłowy odruch gładziznowy oraz

drżenie spoczynkowe w parkinsonizmie), akatyzja (w tym akatyzja, niepokój psychoruchowy, hiperkineza, zespół niespokojnych nóg), dyskineza (dyskineza, drganie mięśni, choreoatetoza, atetoza i mioklonia), dystonia (w tym dystonia, wzmożone napięcie mięśni, kręcz szyi, mimowolne skurcze mięśni, przykurcze mięśni, kurcz powiek, rotacja gałek ocznych, porażenie języka, skurcz mięśni twarzy, skurcz mięśni krtani, miotonia, opistotonus, skurcz części ustnej gardła, pleurotonus, skurcz języka i szczękostisk) oraz drżenie. Należy zauważyć, że uwzględniono szersze spektrum objawów, które niekoniecznie mają pochodzenie pozapiramidowe.

Zwiększenie masy ciała

W trwającym 13 tygodni badaniu u pacjentów przyjmujących dawkę początkową 150 mg zaobserwowano u części badanych z nieprawidłowym zwiększeniem masy ciała ($\geq 7\%$) tendencję związaną z dawką. Działanie to wystąpiło u 5% badanych z grupy przyjmującej placebo i u 6%, 8%, oraz 13% w grupach stosujących Xeplion w dawkach, odpowiednio, 25 mg, 100 mg i 150 mg.

W trwającej 33 tygodnie otwartej fazie przejściowej/podtrzymującej długoterminowego badania dotyczącego zapobiegania nawrotom, 12% badanych przyjmujących Xeplion spełniło to kryterium (zwiększenie masy ciała $\geq 7\%$ od fazy podwójnie ślepej próby aż do punktu końcowego badania); średnia (SD) zmiana masy ciała od punktu wyjścia fazy otwartej wyniosła +0,7 (4,79) kg.

Hiperprolaktynemia

W badaniach klinicznych zaobserwowano wzrost mediany stężenia prolaktyny w surowicy u badanych obu płci przyjmujących Xeplion. Działania niepożądane, które mogą się wiązać ze zwiększonym stężeniem prolaktyny (np. brak miesiączki, mlekotok, zaburzenia menstruacji, ginekomastia) wystąpiły ogółem u <1% badanych.

Działania wspólne

W związku z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych mogą wystąpić następujące działania niepożądane: wydłużenie odstępu QT, niemiarowości komorowe (migotanie komór, tachykardia komorowa), nagły zgon z niewyjaśnionych przyczyn, zatrzymanie krążenia oraz częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*. Zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatorowości płucnej oraz zakrzepicy żył głębokich, związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych (częstość występowania nieznana).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na ogół spodziewane objawy przedmiotowe i podmiotowe są takie same, jak znane skutki farmakologiczne związane z przedawkowaniem paliperydonu, tj. senność i sedacja, częstoskurcz i niedociśnienie, wydłużenie odstępu QT oraz objawy pozapiramidowe. U pacjentów, którzy przedawkowali przyjmowany doustnie paliperydon zgłaszano przypadki częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* oraz migotanie komór. W razie ostrego stanu związanego z przedawkowaniem należy rozważyć możliwość jednoczesnego wpływu różnych leków.

Postępowanie

Oceniając potrzeby terapeutyczne oraz powrót do zdrowia należy uwzględnić przedłużone uwalnianie produktu leczniczego i długi okres półtrwania paliperydonu. Nie ma określonego antidotum na

paliperydon. Należy zastosować doraźne środki zaradcze. Zapewnić i podtrzymywać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić właściwe natlenienie i wentylację.

Należy natychmiast rozpocząć obserwację układu sercowo-naczyniowego, w tym stałe monitorowanie EKG pod kątem potencjalnych niemierności. W razie niedociśnienia i zapaści krążeniowej należy podjąć odpowiednie środki zaradcze, takie jak dożylnie podawanie płynu i (lub) środków sympatykomimetycznych. W przypadku ciężkich objawów pozapiramidowych należy podać środki przeciwocholinergiczne. Należy kontynuować ścisły nadzór i obserwację, aż do poprawy stanu fizycznego pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX13

Xeplion zawiera mieszaninę racemiczną (+)- i (-)-paliperydonu.

Mechanizm działania

Paliperydon jest selektywnym czynnikiem blokującym działanie monoamin, którego właściwości farmakologiczne różnią się od właściwości neuroleptyków klasycznych. Paliperydon silnie wiąże się z receptorami serotonergicznymi 5-HT₂ i dopaminergicznymi D₂. Blokuje także receptory alfa 1-adrenergiczne i nieznacznie słabiej receptory H₁-histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+)- i (-)-paliperydonu jest podobna pod względem jakościowym i ilościowym.

Paliperydon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi. Chociaż paliperydon jest silnym antagonistą receptorów D₂, co, jak się uważa, łagodzi objawy wytwórcze schizofrenii, powoduje rzadziej stany kateleptyczne i w mniejszym stopniu hamuje funkcje motoryczne niż klasyczne neuroleptyki. Dominujący ośrodkowy antagonizm serotoniny może zmniejszać tendencję paliperydonu do powodowania pozapiramidowych działań niepożądanych.

Skuteczność kliniczna

Leczenie nawrotu schizofrenii

Skuteczność produktu leczniczego Xeplion w leczeniu nawrotu schizofrenii oceniono w czterech podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych placebo krótkoterminowych badaniach (jedno trwające 9 tygodni i trzy trwające 13 tygodni), polegających na podawaniu stałej dawki dorosłym, hospitalizowanym pacjentom z nawrotem, spełniających kryteria klasyfikacji schizofrenii DSM-IV. W badaniach tych stałą dawkę produktu leczniczego Xeplion podawano w dniach 1., 8. i 36. badania trwającego 9 tygodni oraz dodatkowo w 64. dniu badania trwającego 13 tygodni.

Podczas leczenia nawrotu schizofrenii produktem leczniczym Xeplion nie było potrzebne doustne podawanie dodatkowych leków przeciwpsychotycznych. Pierwszorzędnym punktem końcowym było zmniejszenie całkowitej punktacji skali objawów pozytywnych i negatywnych (PANSS — *Positive and Negative Syndrome Scale*), co przedstawiono w poniższej tabeli. Skala PANSS jest uznanym zestawem wielu pozycji, złożonym z pięciu czynników służących ocenie objawów pozytywnych, negatywnych, dezorganizacji myślenia, niekontrolowanej wrogości/podniecenia oraz lęku/depresji. Funkcjonowanie oceniono za pomocą skali funkcjonowania indywidualnego i społecznego (PSP — *Personal and Social Performance*). Skala PSP jest uznaną skalą, używaną przez lekarzy klinicystów, służącą do określania funkcjonowania indywidualnego i społecznego w czterech obszarach: aktywności użytecznych społecznie (praca i nauka), związków osobistych i społecznych, dbałości o higienę osobistą oraz zachowań agresywnych i zakłócających porządek.

W badaniu trwającym 13 tygodni (n = 636), porównującym działanie trzech stałych dawek produktu

lecniczego Xeplion (początkowe wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego 150 mg, a następnie 3 dawki podane do mięśnia pośladkowego lub naramiennego: 25 mg/4 tygodnie, 100 mg/4 tygodnie lub 150 mg/4 tygodnie) do placebo, wszystkie trzy dawki produktu leczniczego Xeplion wykazały działanie lepsze od placebo pod względem poprawy całkowitej punktacji w skali PANSS. W tym badaniu w grupach leczonych dawkami 100 mg/4 tygodnie oraz 150 mg/4 tygodnie wykazano statystyczną przewagę nad placebo pod względem punktacji w skali PSP. Nie dotyczyło to dawki 25 mg/4 tygodnie. Wyniki te potwierdzają skuteczność produktu w ciągu całego okresu leczenia i poprawę punktacji w skali PANSS. Zaobserwowano je już w 4. dniu, natomiast do dnia 8. nastąpiło wyraźne rozróżnienie wyników w grupach przyjmujących produkt leczniczy Xeplion w dawkach 25 mg i 150 mg w porównaniu do grupy przyjmującej placebo.

Inne badania dostarczyły statystycznie istotnych wyników przemawiających na korzyść produktu leczniczego Xeplion, oprócz dawki 50 mg w jednym badaniu (patrz tabela poniżej).

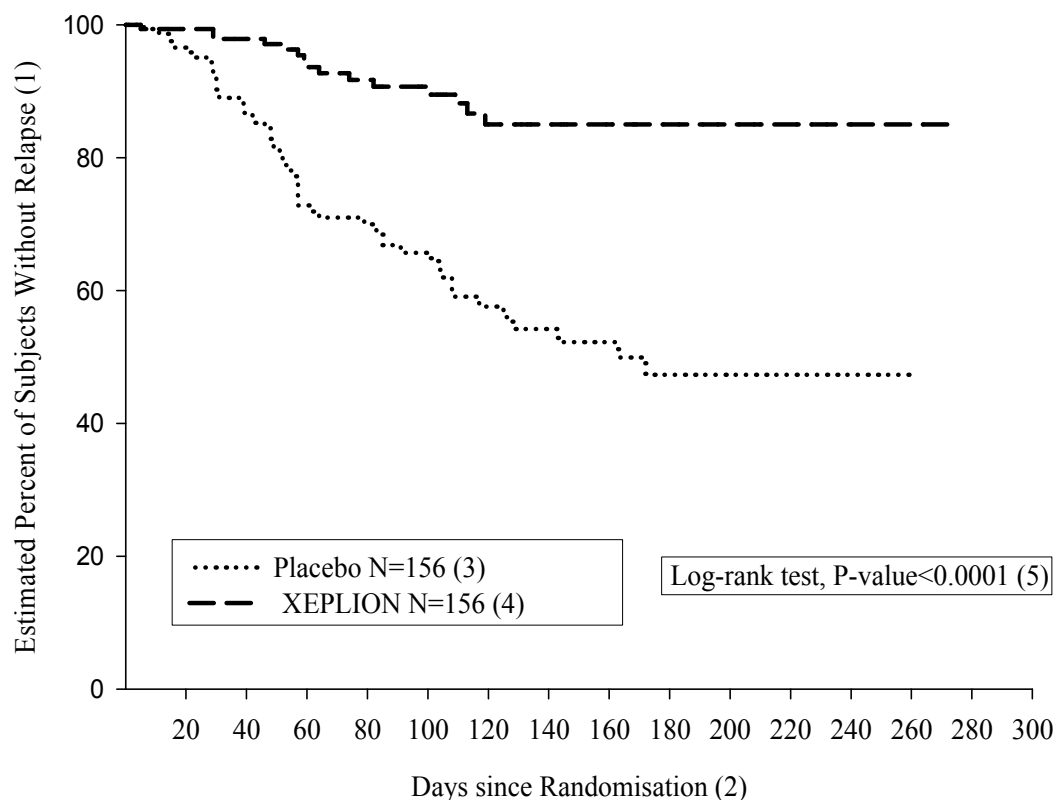
Całkowita punktacja skali objawów pozytywnych i negatywnych w schizofrenii (PANSS) — zmiana z punktu wyjścia do punktu końcowego — ekstrapolacja ostatniej obserwacji (LOCF — Last Observation Carried Forward) dla badań R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 i R092670-PSY-3007: Zestaw analiz skuteczności podstawowej					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Średnia wyjściowa (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Średnia zmiana (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Wartość <i>p</i> (vs. placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Średnia wyjściowa (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Średnia zmiana (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Wartość <i>p</i> (vs. placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Średnia wyjściowa (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Średnia zmiana (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
Wartość <i>p</i> (vs. placebo)	--	0,015	0,017	<0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Średnia wyjściowa (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Średnia zmiana (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
Wartość <i>p</i> (vs. placebo)	--		0,001	<0,0001	

* W przypadku badania R092670-PSY-3007 dawkę początkową wynoszącą 150 mg podano wszystkim pacjentom przyjmującym Xeplion w dniu 1., a następnie podawano im później przydzieloną dawkę.
Uwaga: ujemna zmiana punktacji oznacza poprawę.

Utrzymywanie kontroli objawów i opóźnianie nawrotu schizofrenii

Skuteczność produktu leczniczego Xeplion w utrzymywaniu kontroli objawów i opóźnianiu nawrotu schizofrenii ustalono w długoterminowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu przy użyciu zmiennych dawek, przeprowadzonym z udziałem 849 osób dorosłych, niebędących w podeszłym wieku i spełniających kryteria klasyfikacji schizofrenii DSM-IV. Badanie to składało się z otwartego trwającego 33 tygodnie etapu leczenia fazy ostrej i stabilizacji, randomizowanego podwójnie zaślepionego kontrolowanego placebo etapu obserwacji pod kątem nawrotu choroby oraz trwającego 52 tygodnie otwartego okresu dodatkowego. W tym badaniu dawki produktu leczniczego Xeplion wynosiły 25, 50, 75 i 100 mg i były podawane co miesiąc; dawka 75 mg była dozwolona wyłącznie w trwającym 52 tygodnie otwartym okresie dodatkowym. Badane osoby początkowo otrzymywały elastycznie dobierane dawki (25-100 mg) produktu leczniczego Xeplion w 9-tygodniowym okresie przejściowym, po czym nastąpił trwający 24 tygodnie okres podtrzymujący, w którym wymagano, aby punktacja w skali PANSS wyniosła dla badanych ≤ 75 . Dostosowanie dawki było dozwolone jedynie w ciągu pierwszych 12 tygodni okresu podtrzymującego. Łącznie

410 stabilnych pacjentów przydzielono losowo do grupy przyjmującej Xeplion [mediana czasu trwania wynosiła 171 dni (zakres: od 1 do 407 dni)] lub grupy przyjmującej placebo [mediana czasu trwania wynosiła 105 dni (zakres: od 8 do 441 dni)] aż do nawrotu objawów schizofrenii w trakcie podwójnie zaślepiętego etapu badania o różnym czasie trwania. Badanie przerwano wcześniej ze względu na skuteczność, gdyż zaobserwowano znacznie dłuższy czas do nawrotu choroby ($p < 0,0001$, Rys. 1) u pacjentów przyjmujących Xeplion w porównaniu do placebo (współczynnik ryzyka = 4,32; 95% przedział ufności (CI): 2,4-7,7).



Rysunek 1: Wykres Kaplan-Meier'a przedstawiający czas do nawrotu — analiza pośrednia (zestaw analiz pośrednich intencji leczenia ITT)

- (1) Szacowany procent badanych bez nawrotu choroby
- (2) Dni od randomizacji
- (3) Placebo N = 156
- (4) Xeplion N = 156
- (5) logarytmiczny test rang, wartość $p < 0,0001$

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Xeplion we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze schizofrenią. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Palmitynian paliperydonu jest estrem palmitynowym, prolekiem paliperydonu. Z powodu bardzo małej rozpuszczalności w wodzie, palmitynian paliperydonu po wstrzyknięciu domięśniowo rozpuszcza się powoli, zanim zostanie zhydrolizowany do paliperydonu i wchłonięty do krążenia ustrojowego. Po podaniu domięśniowym pojedynczej dawki stężenie paliperydonu w osoczu

stopniowo wzrasta, osiągając wartość maksymalną średnio po 13 dniach (T_{max}). Uwalnianie substancji czynnej rozpoczyna się w dniu 1. i trwa przez co najmniej 4 miesiące.

Po wstrzyknięciu domięśniowo pojedynczych dawek (25-150 mg) do mięśnia naramiennego zaobserwowano stężenie C_{max} większe o ok. 28% w porównaniu do wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego. Dwa początkowe wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego dawki 150 mg w dniu 1. i dawki 100 mg w dniu 8. ułatwiają szybkie uzyskanie stężeń terapeutycznych. Profil uwalniania i schemat dawkowania produktu leczniczego Xeplion umożliwia utrzymanie tych stężeń. Całkowita ekspozycja na paliperydon po podaniu produktu leczniczego Xeplion była proporcjonalna do dawki w zakresie 25-150 mg i mniejsza niż proporcjonalna do dawki pod względem C_{max} dla dawek przekraczających 50 mg. Średnia proporcja stężenia maksymalnego do stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym w przypadku dawki 100 mg produktu leczniczego Xeplion wyniosła 1,8 po podaniu do mięśnia pośladkowego i 2,2 po podaniu do mięśnia naramiennego. Mediana pozornego okresu półtrwania paliperydonu po podaniu produktu leczniczego Xeplion w dawce z zakresu 25-150 mg wyniosła od 25 do 49 dni.

Całkowita dostępność biologiczna palmitynianu paliperydonu po podaniu produktu leczniczego Xeplion wynosi 100%.

Po podaniu palmitynianu paliperydonu enancjomery (+) i (-) paliperydonu przechodzą przemianę wzajemną, osiągając stosunek (+) do (-) wartości AUC wynoszący około 1,6-1,8.

Wiązanie mieszaniny racemicznej paliperydonu przez białka osocza wynosi 74%.

Metabolizm i eliminacja

Tydzień po podaniu doustnym pojedynczej dawki 1 mg natychmiast uwalnianego ^{14}C -paliperydonu 59% dawki było wydalone w postaci niezmienionej z moczem, co oznacza, że paliperydon nie jest w znacznym stopniu metabolizowany przez wątrobę. Około 80% podanej dawki znakowanej radioaktywnie wykryto w moczu, a 11% w kale. Zidentyfikowano *in vivo* cztery szlaki metaboliczne, z których żaden nie odpowiadał za metabolizm więcej niż 6,5% dawki: dealkilację, hydroksylację, odwodornienie i odłączenie benzizoksazolu. Chociaż wyniki badań *in vitro* sugerowały, że w metabolizmie paliperydonu mogą uczestniczyć izoenzymy CYP2D6 i CYP3A4, w badaniach *in vivo* nie uzyskano dowodów na to, że odgrywają one istotną rolę w metabolizmie paliperydonu. Analizy farmakokinetyki przeprowadzone w populacji wskazują na brak dostrzegalnej różnicy klirensu paliperydonu po podaniu doustnym tego leku między osobami metabolizującymi substraty CYP2D6 w stopniu znacznym i niewielkim. Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wykazały, że paliperydon nie hamuje w znaczącym stopniu metabolizmu produktów leczniczych metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450, w tym CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5.

Badania *in vitro* wykazały, że paliperydon jest substratem P-gp i w dużych stężeniach hamuje w nieznacznym stopniu P-gp. Znaczenie kliniczne tego faktu nie jest znane; brak danych *in vivo*.

Porównanie iniekcji długodziałającego palmitynianu paliperydonu do doustnego paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu

Xeplion opracowano w taki sposób, że dostarcza paliperydon przez miesiąc, podczas gdy paliperydon doustny o przedłużonym uwalnianiu jest podawany codziennie. Początkowy schemat dawkowania produktu leczniczego Xeplion (150 mg/100 mg do mięśnia naramiennego w dniu 1./dnia 8.) ma na celu szybkie osiągnięcie stanu stacjonarnego stężenia paliperydonu podczas rozpoczynania terapii bez dodatkowego stosowania leku doustnie.

Ogólnie, całkowite stężenia początkowe produktu leczniczego Xeplion znajdują się w zakresie ekspozycji obserwowanym po podaniu doustnym dawki 6-12 mg paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu. Zastosowanie schematu początkowego dawkowania produktu leczniczego Xeplion umożliwiło pacjentom zachowanie zakresu ekspozycji odpowiadającego doustnej dawce 6-12 mg

paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu, nawet w dniach przed podaniem dawki (dzień 8. i dzień 36.). Z powodu różnic między średnimi profilami farmakokinetycznymi tych dwóch produktów leczniczych, należy zachować ostrożność podczas bezpośredniego porównywania ich właściwości farmakokinetycznych.

Zaburzenia czynności wątroby

Paliperydon nie jest w znacznym stopniu metabolizowany przez wątrobę. Chociaż nie zbadano skutków stosowania produktu leczniczego Xeplion u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. W badaniu pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh), którym podawano doustnie paliperydon, stężenia wolnego paliperydonu w osoczu były podobne do stężeń u osób z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących podawania paliperydonu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Zbadano skutki podawania doustnego pojedynczej dawki paliperydonu wynoszącej 3 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu pacjentom z różną czynnością nerek. Eliminacja paliperydonu zmniejszała się wraz ze zmniejszaniem szacunkowego klirensu kreatyniny. Całkowity klirens paliperydonu był zmniejszony o średnio 32% u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($CrCl = 50$ do <80 ml/min), o 64% w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek ($CrCl = 30$ do <50 ml/min) i 71% w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek ($CrCl = 10$ do <30 ml/min), co odpowiada odpowiednio 1,5; 2,6 i 4,8-krotnemu średniemu wzrostowi ekspozycji (AUC_{inf}) w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. Na podstawie ograniczonej liczby obserwacji pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek, u których stosowano Xeplion, oraz symulacji farmakokinetycznych, zaleca się zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaleca się dostosowywania dawki wyłącznie ze względu na wiek. Dostosowanie dawki może być jednak wymagane z powodu związanego z wiekiem obniżenia klirensu kreatyniny (patrz część Zaburzenia czynności nerek powyżej oraz punkt 4.2).

Masa ciała

Badania farmakokinetyki palmitynianu paliperydonu wykazały nieznacznie niższe stężenia paliperydonu w osoczu (10-20%) u pacjentów z nadwagą lub otyłych w porównaniu do pacjentów o prawidłowej masie ciała (patrz punkt 4.2).

Rasa

Analiza farmakokinetyki w populacji danych z badań dotyczących doustnego przyjmowania paliperydonu nie ujawniła zależnej od rasy różnicy w farmakokinetyce paliperydonu po podaniu produktu leczniczego Xeplion.

Płeć

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic pomiędzy mężczyznami i kobietami.

Palenie tytoniu

Na podstawie wyników badań *in vitro* przeprowadzonych z wykorzystaniem ludzkich enzymów wątrobowych stwierdzono, że paliperydon nie jest substratem dla izoenzymu CYP1A2; palenie tytoniu nie powinno mieć zatem wpływu na farmakokinetykę paliperydonu. Analiza farmakokinetyki w populacji na podstawie danych z badań dotyczących doustnego przyjmowania paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu ujawniła nieznacznie mniejszą ekspozycję na

paliperydon u osób palących w porównaniu do osób niepalących. Jednak jest mało prawdopodobne, aby ta różnica miała znaczenie kliniczne. Nie oceniono wpływu palenia tytoniu na działanie produktu leczniczego Xeplion.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu domięśniowym palmitynianu paliperydonu oraz doustnym paliperydonu u szczurów i psów wykazały skutki głównie farmakologiczne, takie jak sedacja i efekty związane z działaniem prolaktyny na gruczoły sutkowe i narządy płciowe. U zwierząt, którym podawano palmitynian paliperydonu, zaobserwowano reakcję zapalną w miejscu wstrzyknięcia domięśniowego. Sporadycznie tworzył się ropień.

W badaniach reprodukcji u szczurów z zastosowaniem rysperydonu podawanego doustnie, który jest w znacznym stopniu przekształcany do paliperydonu u szczurów i ludzi, obserwowano niepożądane działania na masę urodzeniową i przeżywalność potomstwa. Po domięśniowym podaniu palmitynianu paliperydonu ciężarnym samicom szczurów w dawkach do 160 mg/kg/dobę włącznie, co odpowiada 4,1-krotności poziomu ekspozycji u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce wynoszącej 150 mg, nie zaobserwowano embriotoksyczności ani wad rozwojowych. Po podaniu ciężarnym zwierzętom innych antagonistów dopaminy wystąpił negatywny wpływ na zdolność uczenia się i rozwój motoryczny potomstwa.

Palmitynian paliperydonu oraz paliperydon nie wykazują działania genotoksycznego. W badaniach działania rakotwórczego doustnie podanego rysperydonu u szczurów i myszy obserwowano zwiększenie częstości występowania gruczolaków przysadki mózgowej (myszy), hormonalnie czynnych gruczolaków trzustki (szczury) i gruczolaków gruczołu sutkowego (u obu gatunków). Potencjał rakotwórczy podawanego domięśniowo palmitynianu paliperydonu oceniono u szczurów. Badania wykazały statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania gruczolakoraka gruczołu sutkowego u samic szczurów po dawkach 10, 30 i 60 mg/kg/miesiąc. U samców szczurów wykazano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania gruczolaków i nowotworów złośliwych gruczołu sutkowego po dawkach 30 i 60 mg/kg/miesiąc, co odpowiada 1,2- oraz 2,2-krotności poziomu ekspozycji po zalecanej u ludzi dawce, wynoszącej 150 mg. Guzy te mogą być związane z przedłużonym antagonizmem receptorów D2 oraz hiperprolaktynemią. Znaczenie tych wyników badań dotyczących guzów u gryzoni w odniesieniu do ryzyka u ludzi jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 20
Glikol polietylenowy 4000
Kwas cytrynowy jednowodny
Wodoroortofosforan dwusodowy bezwodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka (z kopolimeru cykloolefinowego) z ogranicznikiem tłoka, zabezpieczeniem i kapturkiem z bromobutyłu oraz z zabezpieczeniem igły 22G 1,5 cala (0,72 mm x 38,1 mm) i 23G 1 cal (0,64 mm x 25,4 mm).

Wielkość opakowania:

Opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę i 2 igły.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 marca 2011
Data przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

DD miesiąc RRRR

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xeplion, 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

Xeplion, 100 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułkostrzykawka zawiera 234 mg palmitynianu paliperydonu, stanowiącego równoważnik 150 mg paliperydonu.

Każda ampułkostrzykawka zawiera 156 mg palmitynianu paliperydonu, stanowiącego równoważnik 100 mg paliperydonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

Zawiesina ma kolor biały lub białawy (kolor złamanej bieli). Odczyn pH zawiesiny jest obojętny (około 7,0).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xeplion jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem.

U wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperydon lub rysperydon, można stosować Xeplion bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychiatryczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zaleca się rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Xeplion od dawki 150 mg w 1. dniu leczenia i 100 mg tydzień później (dzień 8.). W obu przypadkach produkt leczniczy należy podawać do mięśnia naramiennego, aby szybko uzyskać stężenie terapeutyczne (patrz punkt 5.2). Trzecią dawkę należy podać miesiąc po podaniu drugiej dawki inicjującej. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 75 mg, podawane co miesiąc; u niektórych pacjentów korzystne może być stosowanie mniejszej lub większej dawki w zalecanych zakresie od 25 do 150 mg, zależnie od indywidualnej tolerancji leku i (lub) skuteczności. Pacjenci z nadwagą lub otyli mogą wymagać dawek z górnego zakresu (patrz punkt 5.2). Po podaniu drugiej dawki inicjującej comiesięczne dawki podtrzymujące można wstrzykiwać do mięśnia naramiennego lub pośladkowego.

Dostosowanie dawki podtrzymującej można przeprowadzać co miesiąc. Podczas dostosowywania dawki należy uwzględnić charakterystykę przedłużonego uwalniania produktu leczniczego Xeplion (patrz punkt 5.2), ponieważ całkowity skutek leczniczy podawania dawek podtrzymujących może uwidocznić się dopiero po kilku miesiącach.

Zamiana z doustnego paliperydonu lub rysperydonu

W momencie rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Xeplion można przerwać podawanie

stosowanego wcześniej doustnego paliperydonu lub rysperydonu. U niektórych pacjentów korzystne może być stopniowe wycofywanie wcześniej stosowanego leku. Stosowanie produktu leczniczego Xeplion należy rozpocząć, jak opisano powyżej na początku punktu 4.2.

Zamiana z rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu

Przystawiając pacjenta z leczenia rysperydonem w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu na leczenie produktem leczniczym Xeplion, należy zastąpić nim następne zaplanowane wstrzyknięcie. Następnie należy kontynuować stosowanie produktu leczniczego Xeplion w odstępach miesięcznych. Nie jest wymagany rozpoczynający schemat dawkowania, obejmujący wstrzyknięcia domięśniowe (odpowiednio w dniu 1. i dniu 8.), opisany powyżej w punkcie 4.2. Pacjenci, których stan ustabilizowano wcześniej za pomocą różnych dawek rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu, mogą osiągnąć podobną ekspozycję na paliperydon w stanie stacjonarnym podczas leczenia podtrzymującego comiesięcznymi dawkami produktu leczniczego Xeplion, zgodnie z przeliczeniem zamieszczonym w poniższej tabeli:

Dawki rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu i dawki produktu leczniczego Xeplion, wymagane do osiągnięcia podobnej ekspozycji na paliperydon w stanie stacjonarnym

Poprzednia dawka rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu	Produkt leczniczy Xeplion
25 mg co 2 tygodnie	50 mg co miesiąc
37,5 mg co 2 tygodnie	75 mg co miesiąc
50 mg co 2 tygodnie	100 mg co miesiąc

Leki przeciwpsychotyczne należy odstawiać zgodnie z odpowiednimi informacjami dotyczącymi przepisywania produktu. Przerywając stosowanie produktu leczniczego Xeplion, należy wziąć pod uwagę przedłużony charakter jego uwalniania. Należy okresowo oceniać potrzebę kontynuacji stosowania leku zwalczającego objawy pozapiramidowe (EPS).

Pominięte dawki

Unikanie pominięcia dawek

Zaleca się podanie drugiej dawki początkowej produktu leczniczego Xeplion tydzień po podaniu pierwszej dawki. Aby uniknąć pominięcia dawki, pacjentom można podać drugą dawkę 4 dni przed lub po wyznaczonym terminie jednego tygodnia (dnia 8.). Podobnie, trzecią i kolejne dawki po początkowym schemacie dawkowania zaleca się podawać w odstępach comiesięcznych. Aby uniknąć pominięcia dawki, pacjentom można podać dawkę do 7 dni przed lub po upływie miesięcznego terminu.

Jeśli opuszczono ustalony termin drugiego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xeplion (dzień 8. $\pm$ 4 dni), zalecane ponowne rozpoczęcie dawkowania zależy od tego, ile czasu upłynęło od pierwszego wstrzyknięcia.

Pominięcie drugiej dawki początkowej (<4 tygodnie od pierwszego wstrzyknięcia)

Jeśli od pierwszego wstrzyknięcia upłynęło mniej niż 4 tygodnie, pacjentowi należy jak najszybciej podać drugą dawkę 100 mg do mięśnia naramiennego. Po 5 tygodniach od pierwszego wstrzyknięcia (niezależnie od terminu drugiego wstrzyknięcia) pacjentowi należy podać trzecią dawkę produktu leczniczego Xeplion, wynoszącą 75 mg, do mięśnia naramiennego lub pośladkowego. Następnie należy przestrzegać zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.

Pominięcie drugiej dawki początkowej (4-7 tygodni od pierwszego wstrzyknięcia)

Jeśli od pierwszego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xeplion upłynęło od 4 do 7 tygodni, należy wznowić dawkowanie, rozpoczynając od dwóch wstrzyknięć po 100 mg w następujący sposób:

1. wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego najszybciej, jak to możliwe,
2. kolejne wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego tydzień później,
3. wznowienie zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.

Pominięcie drugiej dawki początkowej (>7 tygodni od pierwszego wstrzyknięcia)

Jeśli od pierwszego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xeplion upłynęło ponad 7 tygodni, należy rozpocząć dawkowanie zgodnie z zamieszczonym powyżej opisem zalecanego rozpoczęcia dawkowania produktu leczniczego Xeplion.

Pominięcie comiesięcznej dawki podtrzymującej (od 1 miesiąca do 6 tygodni)

Po rozpoczęciu leczenia zaleca się comiesięczny cykl stosowania produktu leczniczego Xeplion. Jeśli od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło mniej niż 6 tygodni, należy możliwie jak najszybciej podać ustaloną poprzednio dawkę stabilizującą. Następnie podawać dawkę w miesięcznych odstępach.

Pominięcie comiesięcznej dawki podtrzymującej (>6 tygodni do 6 miesięcy)

Jeśli od ostatniego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xeplion upłynęło więcej niż 6 tygodni, zalecenia są następujące:

U pacjentów stabilnych po dawce od 25 do 100 mg

1. możliwie jak najszybsze wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego takiej samej dawki, na jakiej poprzednio utrzymywał się stabilny stan pacjenta,
2. kolejne wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego (takiej samej dawki) tydzień później (dzień 8.),
3. wznowienie zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.

U pacjentów stabilnych po dawce 150 mg

1. możliwie jak najszybsze wstrzyknięcie dawki 100 mg do mięśnia naramiennego,
2. kolejne wstrzyknięcie dawki 100 mg do mięśnia naramiennego tydzień później (dzień 8.),
3. wznowienie zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.

Pominięcie comiesięcznej dawki podtrzymującej (>6 miesięcy)

Jeśli od ostatniego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xeplion upłynęło ponad 6 miesięcy, należy rozpocząć dawkowanie zgodnie z zamieszczonym powyżej opisem zalecanego rozpoczęcia dawkowania produktu leczniczego Xeplion.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u osób w wieku >65 lat.

Ogólnie, zalecane dawkowanie produktu leczniczego Xeplion u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek jest takie samo, jak u młodszych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponieważ jednak u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek może być upośledzona, konieczne może być dostosowanie dawki (zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek patrz: *Zaburzenia czynności nerek*).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono systematycznych badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Xeplion u

pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od ≥ 50 do < 80 ml/min) zaleca się rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Xeplion od dawki wynoszącej 100 mg w 1. dniu leczenia i 75 mg tydzień później. Obie dawki należy podawać do mięśnia naramiennego. Zalecana comiesięczna dawka podtrzymująca wynosi 50 mg, a możliwy zakres to 25 do 100 mg, w zależności od tolerancji pacjenta na lek i (lub) skuteczności.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Xeplion u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (klirens kreatyniny < 50 ml/min) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Jak wskazuje doświadczenie zebrane podczas stosowania doustnego paliperydonu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie badano skutków przyjmowania paliperydonu przez pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego zaleca się ostrożność w przypadku leczenia tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xeplion u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Xeplion jest przeznaczony wyłącznie do stosowania domięśniowego. Należy go wstrzykiwać powoli, głęboko do mięśnia. Każde wstrzyknięcie powinien wykonać pracownik personelu medycznego. Dawkę należy podawać w pojedynczym wstrzyknięciu. Nie należy jej podawać w podzielonych wstrzyknięciach. Dawki nie wolno podawać dożylnie ani podskórnie.

Dawki początkowe w dniach 1. i 8. należy podawać do mięśnia naramiennego w celu szybkiego uzyskania stężenia terapeutycznego (patrz punkt 5.2). Po podaniu drugiej dawki inicjującej comiesięczne dawki podtrzymujące można podawać do mięśnia naramiennego lub pośladkowego. W razie bólu w miejscu wstrzyknięcia, jeśli pacjent źle znosi związany z tym dyskomfort, należy rozważyć zamianę z wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego na wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego, i odwrotnie (patrz punkt 4.8). Zaleca się także zmiany strony lewej i prawej (patrz poniżej).

W celu uzyskania informacji dotyczących przygotowania produktu leczniczego Xeplion do stosowania patrz Ulotka dla Pacjenta (Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników ochrony zdrowia).

Wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego

Zalecany rozmiar igły do wstrzyknięć początkowych i podtrzymujących produktu leczniczego Xeplion do mięśnia naramiennego zależy od masy ciała pacjenta. Dla osób o masie ciała ≥ 90 kg zaleca się używanie igły w rozmiarze $1\frac{1}{2}$ cala, 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Dla osób o masie ciała < 90 kg zaleca się używanie igły w rozmiarze 1 cal, 23 G (25,4 mm x 0,64 mm). Wstrzyknięcia należy wykonywać naprzemiennie do obu mięśni naramiennych.

Wstrzyknięcie do mięśnia pośladkowego

Zalecany rozmiar igły do wstrzyknięć podtrzymujących produktu leczniczego Xeplion do mięśnia pośladkowego wynosi $1\frac{1}{2}$ cala, 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Wstrzyknięcia należy wykonać w górnej zewnętrznej ćwiartce mięśnia pośladkowego. Wstrzyknięcia należy wykonywać naprzemiennie do obu mięśni pośladkowych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, rysperydon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zastosowanie u pacjentów w stanie silnego pobudzenia lub w ostrym stanie psychiatrycznym

Produktu leczniczego Xeplion nie należy stosować do leczenia silnego pobudzenia ani ostrych stanów psychiatrycznych, gdy wymagane jest natychmiastowe złagodzenie objawów.

Odstęp QT

Należy zachować ostrożność, gdy paliperydon przepisywany jest pacjentom z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, a także podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które wydłużają odstęg QT.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Podczas przyjmowania paliperydonu zgłaszano występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego (NMS — *Neuroleptic Malignant Syndrome*), charakteryzującego się: podwyższeniem temperatury ciała, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy. Ponadto może wystąpić mioglobulinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. Jeśli u pacjenta rozwiną się objawy przedmiotowe lub podmiotowe wskazujące na zespół NMS, należy przerwać stosowanie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym paliperydonu.

Późne dyskinezy

Produkty lecznicze o właściwościach antagonistycznych w stosunku do receptorów dopaminy były kojarzone z pojawianiem się późnych dyskinez, charakteryzujących się rytmicznymi ruchami mimowolnymi, głównie języka i (lub) twarzy. Jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie stosowania wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym paliperydonu.

Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

Podczas stosowania produktu leczniczego Xeplion stwierdzano wystąpienie leukopenii, neutropenii i agranulocytozy. Agranulocytozę po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo rzadko (<1/10 000 pacjentów). Pacjentów z istotną klinicznie leukopenią lub polekową leukopenią/neutropenią w wywiadzie należy obserwować przez pierwsze kilka miesięcy leczenia. Należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego Xeplion przy pierwszym objawie istotnego klinicznie zmniejszenia liczby leukocytów, wobec braku innych czynników przyczynowych. Pacjentów ze znaczącą klinicznie neutropenią należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich gorączka lub inne objawy przedmiotowe lub podmiotowe infekcji, oraz podjąć natychmiastowe leczenie w razie wystąpienia takich objawów. U pacjentów z ciężką neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów <1 x 10⁹/l) należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Xeplion i badać liczbę leukocytów do momentu powrotu wyniku do normy.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu do obrotu rzadko stwierdzano reakcje anafilaktyczne u pacjentów, którzy wcześniej tolerowali doustnie przyjmowany rysperydon lub paliperydon (patrz punkty 4.1 i 4.8).

Jeśli wystąpią reakcje nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu Xeplion, wdrożyć w razie potrzeby odpowiednie środki wspomagające i obserwować pacjenta do czasu ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Hiperglikemia i cukrzyca

Podczas leczenia paliperydonem stwierdzano wystąpienie hiperglikemii, cukrzycy i zaostrzenie

przebiegu wcześniej występującej cukrzycy. W niektórych przypadkach zgłaszano wcześniej zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Związek z kwasem ketonowym był zgłaszany bardzo rzadko, a ze śpiączką cukrzycową rzadko. Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej zgodnie z wytycznymi terapii przeciwpsychotycznej. U pacjentów leczonych jakimkolwiek atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, w tym produktem leczniczym Xeplion, należy obserwować objawy hiperglikemii (takie jak: polidypsja, poliuria, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą należy regularnie badać, czy nie pogarsza się u nich kontrola glikemii.

Zwiększenie masy ciała

Podczas stosowania produktu Xeplion zgłaszano znaczne zwiększenie masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Hiperprolaktynemia

Badania hodowli tkankowych sugerują, że prolaktyna może stymulować wzrost komórek nowotworów piersi u ludzi. Chociaż w badaniach klinicznych i epidemiologicznych nie wykazano dotychczas wyraźnego związku ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentek z wywiadem medycznym w tym kierunku. Paliperydon należy stosować ostrożnie u pacjentów z nowotworami potencjalnie zależnymi od prolaktyny.

Hipotonia ortostatyczna

Ze względu na działanie blokujące receptory alfa-adrenergiczne paliperydon może wywoływać u niektórych pacjentów hipotonię ortostatyczną.

Na podstawie zebranych danych pochodzących z trzech sześciotygodniowych, kontrolowanych placebo badań z użyciem podawanych doustnie tabletek paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu w ustalonej dawce (3, 6, 9 i 12 mg) stwierdzono niedociśnienie ortostatyczne u 2,5% badanych przyjmujących doustnie paliperydon i 0,8% badanych przyjmujących placebo. Xeplion należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (np. niewydolnością serca, zawałem lub niedokrwieniem serca albo zaburzeniami przewodnictwa), chorobą naczyń mózgowych lub stanami predysponującymi pacjenta do niedociśnienia (np. odwodnienie i hipowolemia).

Drgawki

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Xeplion u pacjentów, u których występowały wcześniej drgawki lub stany mogące obniżać próg drgawkowy.

Zaburzenia czynności nerek

Stężenia paliperydonu w osoczu są zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i dlatego u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Xeplion u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugh). Zaleca się ostrożność podczas stosowania paliperydonu u takich pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Nie badano stosowania produktu leczniczego Xeplion u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem. U pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, u których występuje ryzyko udaru mózgu, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Xeplion.

Prezentowane poniżej informacje uzyskano dla rysperydonu, ale przyjmuje się je jako wiążące również dla paliperydonu.

Śmiertelność ogólna

W metaanalizie 17 badań klinicznych z grupą kontrolną, w grupie pacjentów w podeszłym wieku leczonych innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym rysperydonem, aripiprazolem, olanzapiną i kwetiapiną, stwierdzono większe ryzyko zgonu niż w grupie placebo. Wśród pacjentów leczonych rysperydonem śmiertelność wyniosła 4% w porównaniu do 3,1% u pacjentów przyjmujących placebo.

Zdarzenia niepożądane naczyniowo-mózgowe

W randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo przeprowadzonych u pacjentów z otępieniem stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, w tym rysperydon, aripiprazol i olanzapinę, wystąpiło około 3-krotne zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany.

Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego

Lekarz przepisujący Xeplion pacjentowi z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciał Lewy'ego (*DLB — Dementia with Lewy Bodies*) powinien rozważyć stosunek ryzyka do korzyści, ze względu na podwyższone w tych grupach pacjentów ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego (*NMS — Neuroleptic Malignant Syndrome*), jak również zwiększoną wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne. Zwiększona wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne może manifestować się dezorientacją, splątaniem, zaburzeniem świadomości, niestabilnością postawy z częstymi upadkami, co towarzyszy objawom pozapiramidowym.

Priapizm

Donoszono o przypadkach priapizmu wywołanych przez leki przeciwpsychotyczne (do których należy rysperydon) o działaniu blokującym receptory alfa-adrenergiczne.

Podczas obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano również przypadki priapizmu wywołane przez paliperydon, będący aktywnym metabolitem rysperydonu.

Należy poinformować pacjentów, aby zgłosili się pilnie do lekarza, jeśli objawy priapizmu nie ustąpią w ciągu 3-4 godzin.

Regulacja temperatury ciała

Lekom przeciwpsychotycznym przypisywano właściwość zakłócania zdolności organizmu do obniżania temperatury podstawowej ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w przypadku przypisywania produktu Xeplion pacjentom, którzy mogą znaleźć się w sytuacjach sprzyjających podwyższeniu podstawowej temperatury ciała, np.: podejmujących intensywny wysiłek fizyczny, narażonych na działanie skrajnie wysokich temperatur, przyjmujących jednocześnie leki o działaniu przeciwocholinergicznym lub odwodnionych.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem leczniczym Xeplion należy rozpoznać wszystkie potencjalne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze.

Działanie przeciwwymiotne

W badaniach przedklinicznych z użyciem paliperydonu obserwowano działanie przeciwwymiotne.

W przypadku stosowania leku u ludzi działanie to może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania niektórych leków lub stany, takie jak niedrożność jelit, zespół Reye'a i nowotwór mózgu.

Sposób podawania

Należy uważać, aby uniknąć nieumyślnego podania produktu leczniczego Xeplion do naczynia krwionośnego.

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu antagonistycznym na receptory alfa1a-adrenergiczne, takie jak Xeplion, stwierdzano podczas operacji usunięcia zaćmy śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *Intraoperative floppy iris syndrome*, IFIS) (patrz punkt 4.8).

Zespół IFIS może zwiększać ryzyko powikłań ocznych w trakcie i po zabiegu. Przed zabiegiem trzeba poinformować wykonującego go okulistę o aktualnym lub wcześniejszym przyjmowaniu produktów leczniczych o działaniu antagonistycznym na receptory alfa1a-adrenergiczne. Nie ustalono możliwych korzyści z odstawienia leków blokujących receptory alfa1 przed zabiegiem usunięcia zaćmy i należy to rozważyć wobec ryzyka przerwania leczenia przeciwpsychotycznego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku przepisywania produktu leczniczego Xeplion wraz z innymi produktami leczniczymi wydłużającymi ostęp QT, np. lekami przeciwartmicznymi klasy IA (np. chinidyna, dyzopyramid) oraz lekami przeciwartmicznymi klasy III (np. amiodaron, sotalol), a także niektórymi lekami przeciwhistaminowymi, innymi lekami przeciwpsychotycznymi, a także przeciwmalarycznymi (np. meflokina). Powyższa lista ma charakter informacyjny i nie jest listą wyczerpującą.

Możliwość wpływu produktu leczniczego Xeplion na inne leki

Nie przewiduje się istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych paliperydonu z produktami leczniczymi, które są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P-450.

Biorąc pod uwagę zasadniczy wpływ paliperydonu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (patrz punkt 4.8), należy zachować ostrożność, stosując Xeplion w połączeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi ośrodkowo, np. anksjolitykami, większością leków przeciwpsychotycznych, lekami nasennymi, opioidami lub alkoholem.

Paliperydon może antagonizować działanie lewodopy i innych agonistów dopaminergicznych. Jeśli to połączenie leków wydaje się konieczne, szczególnie w schyłkowej fazie choroby Parkinsona, należy zastosować najmniejsze skuteczne dawki obu leków.

Z powodu możliwości wywoływania hipotonii ortostatycznej (patrz punkt 4.4), można zaobserwować efekt addytywny w przypadku stosowania produktu leczniczego Xeplion wraz z innymi produktami leczniczymi o takim samym potencjale, np. innymi lekami przeciwpsychotycznymi lub lekami trójpierścieniowymi.

Zaleca się ostrożność, jeśli paliperydon podawany jest z innymi produktami leczniczymi, które obniżają próg drgawkowy, np.: fenotiazynami lub butyrofenonami, lekami trójpierścieniowymi lub selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), tramadolem, meflokiną itd.

Jednoczesne doustne podawanie tabletek paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu w stanie stacjonarnym (12 mg/dobę) wraz z tabletkami diwalproinianu sodu o przedłużonym uwalnianiu (od 500 mg do 2000 mg raz na dobę) nie wpływało na farmakokinetykę walproinianu w stanie stacjonarnym.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Xeplion i litu, jednak jest ona mało prawdopodobna.

Możliwość wpływu innych leków na Xeplion

Badania *in vitro* wykazały, że w metabolizmie paliperydonu w minimalnym stopniu mogą uczestniczyć enzymy CYP2D6 i CYP3A4, nie ma jednak wyników badań *in vitro* ani *in vivo* wskazujących, że te izoenzymy odgrywają znaczącą rolę w metabolizmie paliperydonu. Jednoczesne podawanie doustne paliperydonu z paroksetyną, silnym inhibitorem enzymu CYP2D6, nie miało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę paliperydonu.

Jednoczesne podawanie doustnego paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę wraz z karbamazepiną w dawce 200 mg dwa razy na dobę spowodowało zmniejszenie średniej wartości C_{max} w stanie stacjonarnym oraz wartości AUC paliperydonu o około 37%. Jest to w znacznym stopniu spowodowane zwiększeniem o 35% klirensu nerkowego paliperydonu, prawdopodobnie w wyniku pobudzenia przez karbamazepinę aktywności glikoproteiny P (P-gp) znajdującej się w nerkach. Niewielkie zmniejszenie ilości substancji czynnej wydalonej z moczem w postaci niezmienionej sugeruje niewielki wpływ na metabolizm zależny od enzymów CYP lub dostępność biologiczną paliperydonu w przypadku skojarzonego stosowania z karbamazepiną. Większe spadki stężenia paliperydonu w osoczu mogą nastąpić po większych dawkach karbamazepiny. Rozpoczynając stosowanie karbamazepiny, dawkę produktu leczniczego Xeplion należy ponownie ocenić i, w razie potrzeby, zwiększyć. I odwrotnie, w przypadku przerwania stosowania karbamazepiny, dawkę produktu leczniczego Xeplion należy ponownie ocenić i, w razie potrzeby, zmniejszyć.

Jednoczesne doustne podawanie pojedynczej dawki paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (12 mg) wraz z diwalproinianem sodu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (dwie tabletki 500 mg raz dziennie) spowodowało zwiększenie o ok. 50% wartości C_{max} i AUC paliperydonu, prawdopodobnie w wyniku zwiększonego wchłaniania po podaniu doustnym. Ponieważ nie zaobserwowano wpływu na klirens ogólnoustrojowy, nie oczekuje się istotnej klinicznie interakcji między diwalproinianem sodu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i produktu leczniczego Xeplion podawanego domięśniowo. Nie zbadano tej interakcji w przypadku stosowania produktu leczniczego Xeplion.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Xeplion z rysperydonem lub paliperydonem podawanym doustnie

Ponieważ paliperydon jest głównym aktywnym metabolitem rysperydonu, należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania przez dłuższy czas rysperydonu lub doustnego paliperydonu z produktem leczniczym Xeplion. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Xeplion jednocześnie z innymi lekami przeciwpsychotycznymi są ograniczone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania paliperydonu podczas ciąży. Podawany domięśniowo palmitynian paliperydonu i podawany doustnie paliperydon nie wywoływały wad rozwojowych w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach, jednak zaobserwowano inne rodzaje szkodliwego wpływu na rozród (patrz punkt 5.3). Noworodki narażone na działanie paliperydonu w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienne o różnym nasileniu i czasie trwania po porodzie. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane. Produktu leczniczego Xeplion nie należy stosować w czasie ciąży, jeśli nie jest to konieczne.

Karmienie piersią

Paliperydon przenika do mleka ludzkiego w takiej ilości, że może wpływać na organizm dziecka karmionego piersią, jeśli kobieta karmiąca przyjmuje dawki terapeutyczne leku. Produkt Xeplion nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

W badaniach nieklinicznych nie zaobserwowano istotnego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Paliperydon może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ze względu na potencjalne działanie na układ nerwowy i wzrok, wiążące się z objawami takimi jak sedacja, senność, omdlenia, niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.8). Dlatego należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów mechanicznych i nie obsługiwali maszyn, aż do ustalenia indywidualnej podatności na działanie produktu leczniczego Xeplion.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszano następujące działania niepożądane leku: bezsenność, ból głowy, lęk, infekcję górnych dróg oddechowych, reakcje w miejscu wstrzyknięć, parkinsonizm, zwiększenie masy ciała, akatyzyę, pobudzenie, sedację/senność, nudności, zaparcia, zawroty głowy, ból mięśniowo-szkieletowy, częstoskurcz, drżenie, ból w jamie brzusznej, wymioty, biegunkę, zmęczenie i dystonię. Akatyzya i sedacja/senność były zależne od wielkości dawki.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Poniżej wymieniono wszystkie działania niepożądane zgłoszone podczas stosowania paliperydonu zgodnie z kategoriami częstości występowania w badaniach klinicznych produktu leczniczego Xeplion. Przyjęto następujące określenia odnoszące się do częstości występowania działań niepożądanych: *bardzo często* ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), *rzadko* ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), *bardzo rzadko* ($< 1/10\,000$) oraz *nieznana* (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku				
	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, grypa	zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie ucha, zakażenie oka, zapalenie migdałków, zapalenie tkanki łącznej, akaroza skórna, ropień podskórny	grzybica paznokci	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			zmniejszenie liczby leukocytów, niedokrwistość,	agranulocytoza ^c , neutropenia, trombocytopenia	

			zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie liczby eozynofiliów		
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna ^c	
Zaburzenia endokrynologiczne		hiperprolaktynemia ^a		nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	obecność glukozy w moczu
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperglikemia, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi	cukrzyca ^c , hiperinsulinemia, zwiększenie apetytu, jadłowstręt, zmniejszenie apetytu, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi	zatrucie wodne ^c , cukrzycowa kwasica ketonowa ^c , hipoglikemia, polidypsja	
Zaburzenia psychiczne	bezsenność ^d	pobudzenie, depresja, lęk	zaburzenia snu, mania, stan splątania, zmniejszone libido, nerwowość, koszmary senne	przytępiony afekt ^c , anorgazmia	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	parkinsonizm ^b , akatyzyja ^b , sedacja/senność, dystonia ^b , zawroty głowy, dyskineza ^b , drżenie	późne dyskinezy, napady drgawkowe ^d , omdlenia, hiperaktywność psychomotoryczna, zawroty głowy związane z pozycją ciała, zaburzenia koncentracji, dyzartria, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje	złośliwy zespół neuroleptyczny, niedokrwienie mózgu, brak reakcji na bodźce, utrata świadomości, zmniejszony poziom świadomości, śpiączka cukrzycowa ^c , zaburzenia równowagi, nieprawidłowa koordynacja ^c , kiwanie głową ^c	
Zaburzenia oka			niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, suche oko	jaskra ^c , zaburzenia ruchów gałki ocznej, rotacyjne ruchy gałek ocznych, światłowstręt, zwiększone łzawienie, przekrwienie oczu	
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy, szum w uszach, ból ucha		
Zaburzenia serca		bradykardia, tachykardia	migotanie przedsionków, blok	niemiarowość zatokowa	

			przedsionkowo-komorowy, wydłużenie odstępu QT w EKG, zespół tachykardii postawno-ortostatycznej, nieprawidłowy zapis EKG, kołatanie serca		
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne	zatorowość płucna ^e , zakrzepica żył głębokich, niedokrwienie ^e , napady zaczerwienienia	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa	duszność, zastój krwi w płucach, sapanie, ból gardła i krtani, krwawienie z nosa	zespół bezdechu śródsewnego ^e , hiperwentylacja ^e , zachłystowe zapalenie płuc ^e , przekrwienie dróg oddechowych dysfonia ^e	
Zaburzenia żołądka i jelit		ból w jamie brzusznej, wymioty, nudności, zaparcia, biegunka, niestrawność, ból zęba	dyskomfort w jamie brzusznej, zapalenie żołądka i jelit, suchość śluzówki jamy ustnej, wzdęcia	zapalenie trzustki, niedrożność jelit ^e , ileus, obrzęk języka, nietrzymanie stolca, kamienie kałowe, dysfagia, zapalenie warg ^e	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności aminotransferaz	zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	żółtaczka ^e	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka	pokrzywka, świąd, łysienie, wyprysk, sucha skóra, rumień, trądzik	obrzęk naczyniowy ^e , wysypka polekowa, hiperkeratoza, odbarwienie skóry ^e , łojotokowe zapalenie skóry ^e , łupież	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból mięśniowo-szkieletowy, bóle pleców	skurcze mięśni, sztywność stawów, ból szyi, ból stawów	rabdomioliza ^e , zwiększone stężenie kinazy fosfokreatynowej we krwi, nieprawidłowa postawa ciała ^e , obrzęk stawów,	

				osłabienie mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			nietrzymanie moczu, częstomocz, dysuria	zastój moczu	
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy				noworodkowy zespół odstawienny (patrz punkt 4.6) ^e	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji, brak miesiączki, opóźnienia miesiączki, zaburzenia miesiączkowania ^d ginekomastia, mlekotok, zaburzenia seksualne, wydzielina z pochwy	priapizm ^e , ból piersi, dyskomfort piersi, obrzmienie, piersi, powiększenie piersi, wydzielina z piersi	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		gorączka, astenia, zmęczenie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia	obrzęk twarzy, obrzęk ^d , nieprawidłowy sposób chodzenia, ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, złe samopoczucie, stwardnienie	hipotermia, zmniejszenie temperatury ciała ^e , dreszcze, zwiększenie temperatury ciała, pragnienie, zespół odstawienia leku ^e , ropień w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia, torbiel w miejscu wstrzyknięcia ^e , krwiak w miejscu wstrzyknięcia	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			upadek		

^a Patrz poniżej „Hiperprolaktynemia”.

^b Patrz poniżej „Objawy pozapiramidowe”.

^c W badaniach z kontrolą placebo cukrzycę zgłaszano u 0,32% osób leczonych produktem leczniczym Xeplion w porównaniu do 0,39% w grupie placebo. Całkowita częstość występowania cukrzycy we wszystkich badaniach klinicznych wyniosła 0,47% u wszystkich osób leczonych produktem leczniczym Xeplion.

^d **Bezsenna** obejmuje: trudności z zasypianiem, bezsenność śródnocną; **Napady drgawkowe obejmują:** uogólniony napad toniczno-kloniczny; **Obrzęk obejmuje:** obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk ciastowaty. **Zaburzenia miesiączkowania obejmują:** nieregularne miesiączkowanie, skąpe miesiączkowanie.

^e Stwierdzano po wprowadzeniu paliperydonu do obrotu.

Działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania różnych postaci farmaceutycznych rysperydonu

Paliperydon jest czynnym metabolitem rysperydonu, dlatego profile działań niepożądanych tych substancji (w tym zarówno postaci doustnych, jak i postaci we wstrzyknięciach) odpowiadają sobie wzajemnie. Oprócz wyżej wymienionych działań niepożądanych, podczas stosowania produktów rysperydonu stwierdzono następujące działania, które mogą wystąpić podczas stosowania produktu Xeplion.

Zaburzenia układu nerwowego: zaburzenia mózgowo-naczyniowe;

Zaburzenia oka: zespół wiotkiej tęczówki (śródoperacyjny);

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: szmery oddechowe;

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (stwierdzone podczas stosowania rysperydonu w postaci wstrzyknięć): martwica w miejscu wstrzyknięcia, wrzód w miejscu wstrzyknięcia;

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcja anafilaktyczna

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej po wstrzyknięciu produktu Xeplion u pacjentów, którzy wcześniej tolerowali doustne postacie rysperydonu lub paliperydonu (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z miejscem wstrzyknięcia był ból. Nasilenie większości zgłaszanych reakcji określano jako łagodne do umiarkowanego. We wszystkich badaniach fazy 2 i 3 w ocenie bólu w miejscu wstrzyknięcia przez badanych opartej na skali wzrokowo-analogowej wykazano tendencję do zmniejszania częstości występowania i natężenia odczucia z czasem. Wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego były postrzegane jako nieznacznie bardziej bolesne od wstrzyknięć takiej samej dawki do mięśnia pośladkowego. Pozostałe reakcje w miejscu wstrzyknięcia charakteryzowały się przeważnie łagodnym nasileniem. Były to m.in.: stwardnienie (często), świąd (niezbyt często) i guzki (rzadko).

Objawy pozapiramidowe (EPS)

Objawy pozapiramidowe uwzględniały łącznie następujące zespoły objawów: parkinsonizm (w tym zwiększone wydzielanie śliny, sztywność mięśni szkieletowych, parkinsonizm, ślinienie się, sztywność typu koła zębatego, bradykineza, hipokineza, maskowata twarz, napięcie mięśni, akineza, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski, nieprawidłowy odruch gładziznowy oraz drżenie spoczynkowe w parkinsonizmie), akatyzja (w tym akatyzja, niepokój psychoruchowy, hiperkineza, zespół niespokojnych nóg), dyskineza (dyskineza, drganie mięśni, choreoatetoz, atetoz i mioklonia), dystonia (w tym dystonia, wzmożone napięcie mięśni, kręć szyi, mimowolne skurcze mięśni, przykurcze mięśni, kurcz powiek, rotacja gałek ocznych, porażenie języka, skurcz mięśni twarzy, skurcz mięśni krtani, miotonia, opistotonus, skurcz części ustnej gardła, pleurotonus, skurcz języka i szczękostisk) oraz drżenie. Należy zauważyć, że uwzględniono szersze spektrum objawów, które niekoniecznie mają pochodzenie pozapiramidowe.

Zwiększenie masy ciała

W trwającym 13 tygodni badaniu u pacjentów przyjmujących dawkę początkową 150 mg zaobserwowano u części badanych z nieprawidłowym zwiększeniem masy ciała ($\geq 7\%$) tendencję związaną z dawką. Działanie to wystąpiło u 5% badanych z grupy przyjmującej placebo i u 6%, 8%, oraz 13% w grupach stosujących Xeplion w dawkach, odpowiednio, 25 mg, 100 mg i 150 mg.

W trwającej 33 tygodnie otwartej fazie przejściowej/podtrzymującej długoterminowego badania dotyczącego zapobiegania nawrotom, 12% badanych przyjmujących Xeplion spełniło to kryterium (zwiększenie masy ciała $\geq 7\%$ od fazy podwójnie ślepej próby aż do punktu końcowego badania); średnia (SD) zmiana masy ciała od punktu wyjścia fazy otwartej wyniosła +0,7 (4,79) kg.

Hiperprolaktynemia

W badaniach klinicznych zaobserwowano wzrost mediany stężenia prolaktyny w surowicy u

badanych obu płci przyjmujących Xeplion. Działania niepożądane, które mogą się wiązać ze zwiększonym stężeniem prolaktyny (np. brak miesiączki, mlekotok, zaburzenia menstruacji, ginekomastia) wystąpiły ogółem u <1% badanych.

Działania wspólne

W związku z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych mogą wystąpić następujące działania niepożądane: wydłużenie odstępu QT, niemierności komorowe (migotanie komór, tachykardia komorowa), nagły zgon z niewyjaśnionych przyczyn, zatrzymanie krążenia oraz częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*. Zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatorowości płucnej oraz zakrzepicy żył głębokich, związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych (częstość występowania nieznana).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na ogół spodziewane objawy przedmiotowe i podmiotowe są takie same, jak znane skutki farmakologiczne związane z przedawkowaniem paliperydonu, tj. senność i sedacja, częstoskurcz i niedociśnienie, wydłużenie odstępu QT oraz objawy pozapiramidowe. U pacjentów, którzy przedawkowali przyjmowany doustnie paliperydon zgłaszano przypadki częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* oraz migotanie komór. W razie ostrego stanu związanego z przedawkowaniem należy rozważyć możliwość jednoczesnego wpływu różnych leków.

Postępowanie

Oceniając potrzeby terapeutyczne oraz powrót do zdrowia należy uwzględnić przedłużone uwalnianie produktu leczniczego i długi okres półtrwania paliperydonu. Nie ma określonego antidotum na paliperydon. Należy zastosować doraźne środki zaradcze. Zapewnić i podtrzymywać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić właściwe natlenienie i wentylację.

Należy natychmiast rozpocząć obserwację układu sercowo-naczyniowego, w tym stałe monitorowanie EKG pod kątem potencjalnych niemierności. W razie niedociśnienia i zapaści krążeniowej należy podjąć odpowiednie środki zaradcze, takie jak dożylne podawanie płynu i (lub) środków sympatykomimetycznych. W przypadku ciężkich objawów pozapiramidowych należy podać środki przeciwocholinergiczne. Należy kontynuować ścisły nadzór i obserwację, aż do poprawy stanu fizycznego pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX13

Xeplion zawiera mieszaninę racemiczną (+)- i (-)-paliperydonu.

Mechanizm działania

Paliperydon jest selektywnym czynnikiem blokującym działanie monoamin, którego właściwości

farmakologiczne różnią się od właściwości neuroleptyków klasycznych. Paliperydon silnie wiąże się z receptorami serotoninergicznymi 5-HT₂ i dopaminergicznymi D₂. Blokuje także receptory alfa 1-adrenergiczne i nieznacznie słabiej receptory H₁-histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+)- i (-)-paliperydonu jest podobna pod względem jakościowym i ilościowym.

Paliperydon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi. Chociaż paliperydon jest silnym antagonistą receptorów D₂, co, jak się uważa, łagodzi objawy wytwórcze schizofrenii, powoduje rzadziej stany kataleptyczne i w mniejszym stopniu hamuje funkcje motoryczne niż klasyczne neuroleptyki. Dominujący ośrodkowy antagonizm serotoniny może zmniejszać tendencję paliperydonu do powodowania pozapiramidowych działań niepożądanych.

Skuteczność kliniczna

Leczenie nawrotu schizofrenii

Skuteczność produktu leczniczego Xeplion w leczeniu nawrotu schizofrenii oceniono w czterech podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych placebo krótkoterminowych badaniach (jedno trwające 9 tygodni i trzy trwające 13 tygodni), polegających na podawaniu stałej dawki dorosłym, hospitalizowanym pacjentom z nawrotem, spełniających kryteria klasyfikacji schizofrenii DSM-IV. W badaniach tych stałą dawkę produktu leczniczego Xeplion podawano w dniach 1., 8. i 36. badania trwającego 9 tygodni oraz dodatkowo w 64. dniu badania trwającego 13 tygodni. Podczas leczenia nawrotu schizofrenii produktem leczniczym Xeplion nie było potrzebne doustne podawanie dodatkowych leków przeciwpsychotycznych. Pierwszorzędowym punktem końcowym było zmniejszenie całkowitej punktacji skali objawów pozytywnych i negatywnych (PANSS — *Positive and Negative Syndrome Scale*), co przedstawiono w poniższej tabeli. Skala PANSS jest uznanym zestawem wielu pozycji, złożonym z pięciu czynników służących ocenie objawów pozytywnych, negatywnych, dezorganizacji myślenia, niekontrolowanej wrogości/podniecenia oraz lęku/depresji. Funkcjonowanie oceniono za pomocą skali funkcjonowania indywidualnego i społecznego (PSP — *Personal and Social Performance*). Skala PSP jest uznaną skalą, używaną przez lekarzy klinicystów, służącą do określania funkcjonowania indywidualnego i społecznego w czterech obszarach: aktywności użytecznych społecznie (praca i nauka), związków osobistych i społecznych, dbałości o higienę osobistą oraz zachowań agresywnych i zakłócających porządek.

W badaniu trwającym 13 tygodni (n = 636), porównującym działanie trzech stałych dawek produktu leczniczego Xeplion (początkowe wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego 150 mg, a następnie 3 dawki podane do mięśnia pośladkowego lub naramiennego: 25 mg/4 tygodnie, 100 mg/4 tygodnie lub 150 mg/4 tygodnie) do placebo, wszystkie trzy dawki produktu leczniczego Xeplion wykazały działanie lepsze od placebo pod względem poprawy całkowitej punktacji w skali PANSS. W tym badaniu w grupach leczonych dawkami 100 mg/4 tygodnie oraz 150 mg/4 tygodnie wykazano statystyczną przewagę nad placebo pod względem punktacji w skali PSP. Nie dotyczyło to dawki 25 mg/4 tygodnie. Wyniki te potwierdzają skuteczność produktu w ciągu całego okresu leczenia i poprawę punktacji w skali PANSS. Zaobserwowano je już w 4. dniu, natomiast do dnia 8. nastąpiło wyraźne rozróżnienie wyników w grupach przyjmujących produkt leczniczy Xeplion w dawkach 25 mg i 150 mg w porównaniu do grupy przyjmującej placebo.

Inne badania dostarczyły statystycznie istotnych wyników przemawiających na korzyść produktu leczniczego Xeplion, oprócz dawki 50 mg w jednym badaniu (patrz tabela poniżej).

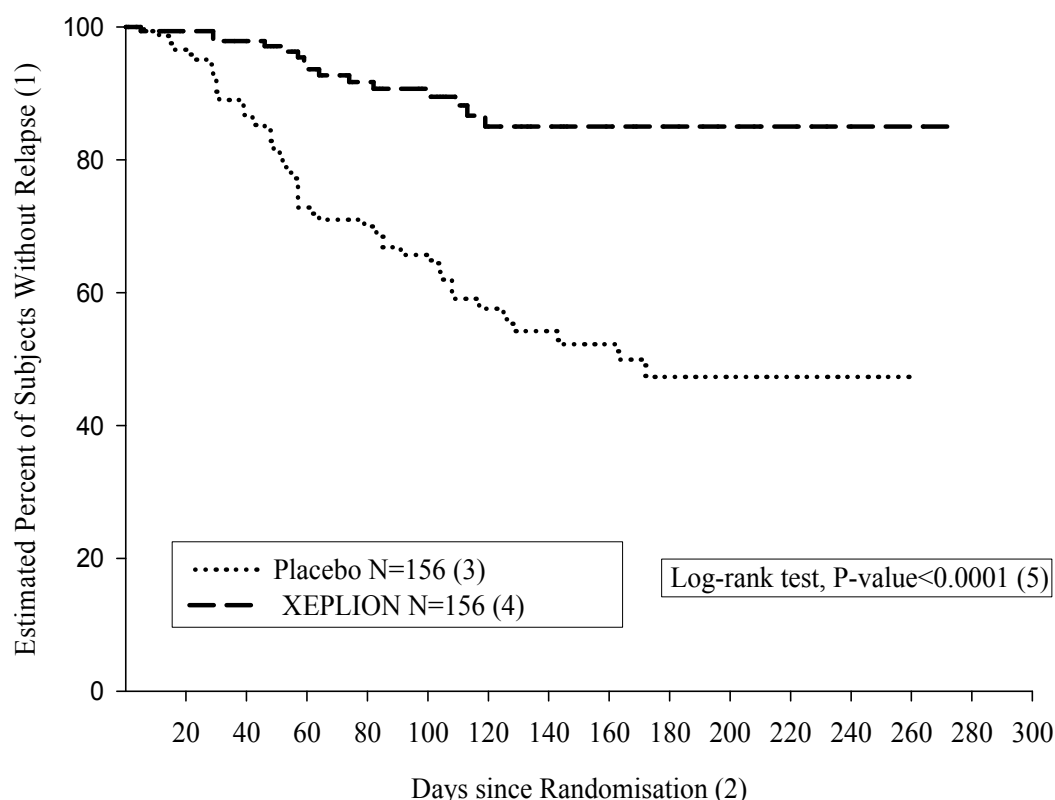
Całkowita punktacja skali objawów pozytywnych i negatywnych w schizofrenii (PANSS) — zmiana z punktu wyjścia do punktu końcowego — ekstrapolacja ostatniej obserwacji (LOCF — Last Observation Carried Forward) dla badań R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 i R092670-PSY-3007: Zestaw analiz skuteczności podstawowej					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Średnia wyjściowa (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Średnia zmiana (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Wartość p (vs. placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001

R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Średnia wyjściowa (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Średnia zmiana (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Wartość p (vs. placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Średnia wyjściowa (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	--
Średnia zmiana (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	
Wartość p (vs. placebo)	--	0,015	0,017	<0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Średnia wyjściowa (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	--
Średnia zmiana (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	
Wartość p (vs. placebo)	--		0,001	<0,0001	

* W przypadku badania R092670-PSY-3007 dawkę początkową wynoszącą 150 mg podano wszystkim pacjentom przyjmującym Xeplion w dniu 1., a następnie podawano im później przydzieloną dawkę.
Uwaga: ujemna zmiana punktacji oznacza poprawę.

Utrzymywanie kontroli objawów i opóźnianie nawrotu schizofrenii

Skuteczność produktu leczniczego Xeplion w utrzymywaniu kontroli objawów i opóźnianiu nawrotu schizofrenii ustalono w długoterminowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu przy użyciu zmiennych dawek, przeprowadzonym z udziałem 849 osób dorosłych, niebędących w podeszłym wieku i spełniających kryteria klasyfikacji schizofrenii DSM-IV. Badanie to składało się z otwartego trwającego 33 tygodnie etapu leczenia fazy ostrej i stabilizacji, randomizowanego podwójnie zaślepionego kontrolowanego placebo etapu obserwacji pod kątem nawrotu choroby oraz trwającego 52 tygodnie otwartego okresu dodatkowego. W tym badaniu dawki produktu leczniczego Xeplion wynosiły 25, 50, 75 i 100 mg i były podawane co miesiąc; dawka 75 mg była dozwolona wyłącznie w trwającym 52 tygodnie otwartym okresie dodatkowym. Badane osoby początkowo otrzymywały elastycznie dobierane dawki (25-100 mg) produktu leczniczego Xeplion w 9-tygodniowym okresie przejściowym, po czym nastąpił trwający 24 tygodnie okres podtrzymujący, w którym wymagano, aby punktacja w skali PANSS wyniosła dla badanych ≤ 75 . Dostosowanie dawki było dozwolone jedynie w ciągu pierwszych 12 tygodni okresu podtrzymującego. Łącznie 410 stabilnych pacjentów przydzielono losowo do grupy przyjmującej Xeplion [mediana czasu trwania wynosiła 171 dni (zakres: od 1 do 407 dni)] lub grupy przyjmującej placebo [mediana czasu trwania wynosiła 105 dni (zakres: od 8 do 441 dni)] aż do nawrotu objawów schizofrenii w trakcie podwójnie zaślepionego etapu badania o różnym czasie trwania. Badanie przerwano wcześniej ze względu na skuteczność, gdyż zaobserwowano znacznie dłuższy czas do nawrotu choroby ($p < 0,0001$, Rys. 1) u pacjentów przyjmujących Xeplion w porównaniu do placebo (współczynnik ryzyka = 4,32; 95% przedział ufności (CI): 2,4-7,7).



Rysunek 1: Wykres Kaplan-Meier'a przedstawiający czas do nawrotu — analiza pośrednia (zestaw analiz pośrednich intencji leczenia ITT)

(1) Szacowany procent badanych bez nawrotu choroby

(2) Dni od randomizacji

(3) Placebo N = 156

(4) Xeplion N = 156

(5) logarytmiczny test rang, wartość $p < 0,0001$

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Xeplion we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze schizofrenią. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie i dystrybucja

Palmitynian paliperydonu jest estrem palmitynowym, prolekiem paliperydonu. Z powodu bardzo małej rozpuszczalności w wodzie, palmitynian paliperydonu po wstrzyknięciu domięśniowo rozpuszcza się powoli, zanim zostanie zhydrolizowany do paliperydonu i wchłonięty do krążenia ustrojowego. Po podaniu domięśniowym pojedynczej dawki stężenie paliperydonu w osoczu stopniowo wzrasta, osiągając wartość maksymalną średnio po 13 dniach (T_{max}). Uwalnianie substancji czynnej rozpoczyna się w dniu 1. i trwa przez co najmniej 4 miesiące.

Po wstrzyknięciu domięśniowo pojedynczych dawek (25-150 mg) do mięśnia naramiennego zaobserwowano stężenie C_{max} większe o ok. 28% w porównaniu do wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego. Dwa początkowe wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego dawki 150 mg w dniu 1. i dawki 100 mg w dniu 8. ułatwiają szybkie uzyskanie stężeń terapeutycznych. Profil uwalniania i schemat dawkowania produktu leczniczego Xeplion umożliwia utrzymanie tych stężeń.

Całkowita ekspozycja na paliperydon po podaniu produktu leczniczego Xeplion była proporcjonalna do dawki w zakresie 25-150 mg i mniejsza niż proporcjonalna do dawki pod względem C_{max} dla dawek przekraczających 50 mg. Średnia proporcja stężenia maksymalnego do stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym w przypadku dawki 100 mg produktu leczniczego Xeplion wyniosła 1,8 po podaniu do mięśnia pośladkowego i 2,2 po podaniu do mięśnia naramiennego. Mediana pozornego okresu półtrwania paliperydonu po podaniu produktu leczniczego Xeplion w dawce z zakresu 25-150 mg wynosiła od 25 do 49 dni.

Całkowita dostępność biologiczna palmitynianu paliperydonu po podaniu produktu leczniczego Xeplion wynosi 100%.

Po podaniu palmitynianu paliperydonu enancjomery (+) i (-) paliperydonu przechodzą przemianę wzajemną, osiągając stosunek (+) do (-) wartości AUC wynoszący około 1,6-1,8.

Wiązanie mieszaniny racemicznej paliperydonu przez białka osocza wynosi 74%.

Metabolizm i eliminacja

Tydzień po podaniu doustnym pojedynczej dawki 1 mg natychmiast uwalnianego ^{14}C -paliperydonu 59% dawki było wydalone w postaci niezmienionej z moczem, co oznacza, że paliperydon nie jest w znacznym stopniu metabolizowany przez wątrobę. Około 80% podanej dawki znakowanej radioaktywnie wykryto w moczu, a 11% w kale. Zidentyfikowano *in vivo* cztery szlaki metaboliczne, z których żaden nie odpowiadał za metabolizm więcej niż 6,5% dawki: dealkilację, hydroksylację, odwodornienie i odłączenie benzizoksazolu. Chociaż wyniki badań *in vitro* sugerowały, że w metabolizmie paliperydonu mogą uczestniczyć izoenzymy CYP2D6 i CYP3A4, w badaniach *in vivo* nie uzyskano dowodów na to, że odgrywają one istotną rolę w metabolizmie paliperydonu. Analizy farmakokinetyki przeprowadzone w populacji wskazują na brak dostrzegalnej różnicy klirensu paliperydonu po podaniu doustnym tego leku między osobami metabolizującymi substraty CYP2D6 w stopniu znacznym i niewielkim. Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wykazały, że paliperydon nie hamuje w znaczącym stopniu metabolizmu produktów leczniczych metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450, w tym CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5.

Badania *in vitro* wykazały, że paliperydon jest substratem P-gp i w dużych stężeniach hamuje w nieznacznym stopniu P-gp. Znaczenie kliniczne tego faktu nie jest znane; brak danych *in vivo*.

Porównanie iniekcji długodziałającego palmitynianu paliperydonu do doustnego paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu

Xeplion opracowano w taki sposób, że dostarcza paliperydon przez miesiąc, podczas gdy paliperydon doustny o przedłużonym uwalnianiu jest podawany codziennie. Początkowy schemat dawkowania produktu leczniczego Xeplion (150 mg/100 mg do mięśnia naramiennego w dniu 1./dniu 8.) ma na celu szybkie osiągnięcie stanu stacjonarnego stężenia paliperydonu podczas rozpoczynania terapii bez dodatkowego stosowania leku doustnie.

Ogólnie, całkowite stężenia początkowe produktu leczniczego Xeplion znajdują się w zakresie ekspozycji obserwowanym po podaniu doustnym dawki 6-12 mg paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu. Zastosowanie schematu początkowego dawkowania produktu leczniczego Xeplion umożliwiło pacjentom zachowanie zakresu ekspozycji odpowiadającego doustnej dawce 6-12 mg paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu, nawet w dniach przed podaniem dawki (dzień 8. i dzień 36.). Z powodu różnic między średnimi profilami farmakokinetycznymi tych dwóch produktów leczniczych, należy zachować ostrożność podczas bezpośredniego porównywania ich właściwości farmakokinetycznych.

Zaburzenia czynności wątroby

Paliperydon nie jest w znacznym stopniu metabolizowany przez wątrobę. Chociaż nie zbadano

skutków stosowania produktu leczniczego Xeplion u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. W badaniu pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh), którym podawano doustnie paliperydon, stężenia wolnego paliperydonu w osoczu były podobne do stężeń u osób z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących podawania paliperydonu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Zbadano skutki podawania doustnego pojedynczej dawki paliperydonu wynoszącej 3 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu pacjentom z różną czynnością nerek. Eliminacja paliperydonu zmniejszała się wraz ze zmniejszaniem szacunkowego klirensu kreatyniny. Całkowity klirens paliperydonu był zmniejszony o średnio 32% u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} = 50$ do <80 ml/min), o 64% w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek ($\text{CrCl} = 30$ do <50 ml/min) i 71% w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek ($\text{CrCl} = 10$ do <30 ml/min), co odpowiada odpowiednio 1,5; 2,6 i 4,8-krotnemu średniemu wzrostowi ekspozycji (AUC_{inf}) w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. Na podstawie ograniczonej liczby obserwacji pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek, u których stosowano Xeplion, oraz symulacji farmakokinetycznych, zaleca się zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaleca się dostosowywania dawki wyłącznie ze względu na wiek. Dostosowanie dawki może być jednak wymagane z powodu związanego z wiekiem obniżenia klirensu kreatyniny (patrz część Zaburzenia czynności nerek powyżej oraz punkt 4.2).

Masa ciała

Badania farmakokinetyki palmitynianu paliperydonu wykazały nieznacznie niższe stężenia paliperydonu w osoczu (10-20%) u pacjentów z nadwagą lub otyłych w porównaniu do pacjentów o prawidłowej masie ciała (patrz punkt 4.2).

Rasa

Analiza farmakokinetyki w populacji danych z badań dotyczących doustnego przyjmowania paliperydonu nie ujawniła zależnej od rasy różnicy w farmakokinetyce paliperydonu po podaniu produktu leczniczego Xeplion.

Płeć

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic pomiędzy mężczyznami i kobietami.

Palenie tytoniu

Na podstawie wyników badań *in vitro* przeprowadzonych z wykorzystaniem ludzkich enzymów wątrobowych stwierdzono, że paliperydon nie jest substratem dla izoenzymu CYP1A2; palenie tytoniu nie powinno mieć zatem wpływu na farmakokinetykę paliperydonu. Analiza farmakokinetyki w populacji na podstawie danych z badań dotyczących doustnego przyjmowania paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu ujawniła nieznacznie mniejszą ekspozycję na paliperydon u osób palących w porównaniu do osób niepalących. Jednak jest mało prawdopodobne, aby ta różnica miała znaczenie kliniczne. Nie oceniono wpływu palenia tytoniu na działanie produktu leczniczego Xeplion.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu domięśniowym palmitynianu paliperydonu oraz doustnym paliperydonu u szczurów i psów wykazały skutki głównie farmakologiczne, takie jak

sedacja i efekty związane z działaniem prolaktyny na gruczoły sutkowe i narządy płciowe. U zwierząt, którym podawano palmitynian paliperydonu, zaobserwowano reakcję zapalną w miejscu wstrzyknięcia domięśniowego. Sporadycznie tworzył się ropień.

W badaniach reprodukcji u szczurów z zastosowaniem rysperydonu podawanego doustnie, który jest w znacznym stopniu przekształcany do paliperydonu u szczurów i ludzi, obserwowano niepożądane działania na masę urodzeniową i przeżywalność potomstwa. Po domięśniowym podaniu palmitynianu paliperydonu ciężarnym samicom szczurów w dawkach do 160 mg/kg/dobę włącznie, co odpowiada 4,1-krotności poziomu ekspozycji u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce wynoszącej 150 mg, nie zaobserwowano embriotoksyczności ani wad rozwojowych. Po podaniu ciężarnym zwierzętom innych antagonistów dopaminy wystąpił negatywny wpływ na zdolność uczenia się i rozwój motoryczny potomstwa.

Palmitynian paliperydonu oraz paliperydon nie wykazują działania genotoksycznego. W badaniach działania rakotwórczego doustnie podanego rysperydonu u szczurów i myszy obserwowano zwiększenie częstości występowania gruczolaków przysadki mózgowej (myszy), hormonalnie czynnych gruczolaków trzustki (szczury) i gruczolaków gruczołu sutkowego (u obu gatunków). Potencjał rakotwórczy podawanego domięśniowo palmitynianu paliperydonu oceniono u szczurów. Badania wykazały statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania gruczolakoraka gruczołu sutkowego u samic szczurów po dawkach 10, 30 i 60 mg/kg/miesiąc. U samców szczurów wykazano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania gruczolaków i nowotworów złośliwych gruczołu sutkowego po dawkach 30 i 60 mg/kg/miesiąc, co odpowiada 1,2- oraz 2,2-krotności poziomu ekspozycji po zalecanej u ludzi dawce, wynoszącej 150 mg. Guzy te mogą być związane z przedłużonym antagonizmem receptorów D2 oraz hiperprolaktynemią. Znaczenie tych wyników badań dotyczących guzów u gryzoni w odniesieniu do ryzyka u ludzi jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 20
Glikol polietylenowy 4000
Kwas cytrynowy jednowodny
Wodoroortofosforan dwusodowy bezwodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka (z kopolimeru cykloolefinowego) z ogranicznikiem tłoka, zabezpieczeniem i kapturkiem z bromobutyli oraz z zabezpieczeniem igły 22G 1,5 cala (0,72 mm x 38,1 mm) i 23G 1 cal (0,64 mm x 25,4 mm).

Wielkość opakowania:
Opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę i 2 igły.

Opakowanie do rozpoczęcia leczenia:
Każde opakowanie do rozpoczęcia leczenia zawiera 1 opakowanie Xeplion 150 mg i 1 opakowanie Xeplion 100 mg.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/672/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 marca 2011
Data przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

DD miesiąc RRRR

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKA TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xeplion, 25 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Paliperydon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampułkostrzykawka zawiera dawkę palmitynianu paliperydonu stanowiącą równoważnik 25 mg paliperydonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: polisorbat 20, glikol polietylenowy 4000, kwas cytrynowy jednowodny, wodorooortofosforan dwusodowy bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorotlenek (do regulacji pH), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
1 ampułkostrzykawka
2 igły

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do stosowania domięśniowego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/672/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

xeplion 25 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKOSTRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Xeplion, 25 mg, zawiesina do wstrzykiwań
Paliperydon
im

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

25 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKA TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xeplion, 50 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Paliperydon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampułkostrzykawka zawiera dawkę palmitynianu paliperydonu stanowiącą równoważnik 50 mg paliperydonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: polisorbat 20, glikol polietylenowy 4000, kwas cytrynowy jednowodny, wodorooortofosforan dwusodowy bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorotlenek (do regulacji pH), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
1 ampułkostrzykawka
2 igły

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do stosowania domięśniowego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/672/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xeplion 50 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKOSTRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Xeplion, 50 mg, zawiesina do wstrzykiwań
Paliperydon
im

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKA TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xeplion, 75 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Paliperydon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampułkostrzykawka zawiera dawkę palmitynianu paliperydonu stanowiącą równoważnik 75 mg paliperydonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: polisorbat 20, glikol polietylenowy 4000, kwas cytrynowy jednowodny, wodorooortofosforan dwusodowy bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorotlenek (do regulacji pH), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
1 ampułkostrzykawka
2 igły

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do stosowania domięśniowego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/672/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

xeplion 75 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKOSTRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Xeplion 75 mg, zawiesina do wstrzykiwań
Paliperydon
im

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

75 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKA TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xeplion, 100 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Paliperydon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampułkostrzykawka zawiera dawkę palmitynianu paliperydonu stanowiącą równoważnik 100 mg paliperydonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: polisorbat 20, glikol polietylenowy 4000, kwas cytrynowy jednowodny, wodorooortofosforan dwusodowy bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorotlenek (do regulacji pH), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
1 ampułkostrzykawka
2 igły

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do stosowania domięśniowego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/672/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

xeplion 100 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKOSTRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Xeplion, 100 mg, zawiesina do wstrzykiwań.
Paliperydon
im

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKA TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xeplion, 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Paliperydon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampułkostrzykawka zawiera dawkę palmitynianu paliperydonu stanowiącą równoważnik 150 mg paliperydonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: polisorbat 20, glikol polietylenowy 4000, kwas cytrynowy jednowodny, wodorooortofosforan dwusodowy bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorotlenek (do regulacji pH), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
1 ampułkostrzykawka
2 igły

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do stosowania domięśniowego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/672/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

xeplion 150 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKOSTRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Xeplion, 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań.
Paliperydon
im

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

150 mg

6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE DO ROZPOCZĘCIA LECZENIA
ETYKIETA ZEWNĘTRZNA (Z NIEBIESKIM POLEM)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xeplion, 150 mg
Xeplion, 100 mg
zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Paliperydon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Xeplion 150 mg: Każda ampułkostrzykawka zawiera dawkę palmitynianu paliperydonu stanowiącą równoważnik 150 mg paliperydonu.
Xeplion 100 mg: Każda ampułkostrzykawka zawiera dawkę palmitynianu paliperydonu stanowiącą równoważnik 100 mg paliperydonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: polisorbat 20, glikol polietylenowy 4000, kwas cytrynowy jednowodny, wodorooortofosforan dwusodowy bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorotlenek (do regulacji pH), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Opakowanie do rozpoczęcia leczenia
Każde opakowanie zawiera 2 ampułkostrzykawki:
1 ampułkostrzykawka zawierająca 150 mg paliperydonu i 2 igły
1 ampułkostrzykawka zawierająca 100 mg paliperydonu i 2 igły

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do stosowania domięśniowego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/672/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xeplion 150 mg
xeplion 100 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKA KARTONOWE (AMPULKOSTRZYKAWKA 150 mg, SKŁADNIK
OPAKOWANIA DO ROZPOCZĘCIA LECZENIA - BEZ NIEBIESKIEGO POLA)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xeplion, 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Paliperydon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampulkostrzykawka zawiera dawkę palmitynianu paliperydonu stanowiącą równoważnik 150 mg paliperydonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: polisorbat 20, glikol polietylenowy 4000, kwas cytrynowy jednowodny, wodorooortofosforan dwusodowy bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorotlenek (do regulacji pH), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Dzień 1
1 ampulkostrzykawka
2 igły

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do stosowania domięśniowego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/672/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xeplion 150 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKA TEKTUROWE (AMPULKOSTRZYKAWKA 100 mg, SKŁADNIK
OPAKOWANIA DO ROZPOCZĘCIA LECZENIA - BEZ NIEBIESKIEGO POŁA)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xeplion, 100 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Paliperydon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampulkostrzykawka zawiera dawkę palmitynianu paliperydonu stanowiącą równoważnik 100 mg paliperydonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: polisorbat 20, glikol polietylenowy 4000, kwas cytrynowy jednowodny, wodorooortofosforan dwusodowy bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorotlenek (do regulacji pH), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Dzień 8
1 ampulkostrzykawka
2 igły

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do stosowania domięśniowego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/672/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xeplion 100 mg

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Xeplion, 25 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
Xeplion, 50 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
Xeplion, 75 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
Xeplion, 100 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
Xeplion, 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Paliperydon

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Xeplion i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xeplion
3. Jak stosować lek Xeplion
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xeplion
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xeplion i w jakim celu się go stosuje

Xeplion zawiera substancję czynną - paliperydon, która należy do grupy leków przeciwpsychotycznych, i jest stosowany w leczeniu podtrzymującym objawów schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem.

U pacjentów, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperydon lub rysperydon, a występujące u nich objawy psychotyczne są łagodne do umiarkowanych, lekarz może zastosować Xeplion bez uprzedniej stabilizacji za pomocą paliperydonu lub rysperydonu.

Schizofrenia jest chorobą z objawami „pozytywnymi” i „negatywnymi”. Objawy pozytywne oznaczają takie nagromadzenie objawów, które zwykle nie występują. Osoba cierpiąca na schizofrenię może na przykład słyszeć głosy lub widzieć rzeczy nieistniejące (są to omamy), wierzyć w rzeczy nieprawdziwe (są to urojenia) lub być nadmiernie podejrzliwa wobec innych osób. Objawy negatywne oznaczają brak zwykle występujących zachowań lub uczuć. Osoba cierpiąca na schizofrenię może na przykład wydawać się wycofana, zamknięta w sobie i nie reagować w ogóle emocjonalnie lub może mieć problem ze zrozumiałym i logicznym wypowiedaniem się. Osoby dotknięte tą chorobą mogą też odczuwać depresję, lęk, poczucie winy lub napięcie.

Xeplion pomaga złagodzić objawy choroby i zapobiega ich nawrotowi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xeplion

Kiedy nie stosować leku Xeplion

- Jeśli pacjent ma uczulenie na paliperydon lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjent ma uczulenie na inny lek przeciwpsychotyczny, w tym rysperydon.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania Xeplion należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką. Nie zbadano stosowania tego leku u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem. Jednak u takich pacjentów leczonych innymi lekami podobnego typu może występować zwiększone ryzyko udaru mózgu lub zgonu. (Patrz punkt 4, Możliwe działania niepożądane).

Wszystkie leki wykazują działania niepożądane. Niektóre działania niepożądane tego leku mogą powodować pogorszenie objawów innych stanów medycznych. Z tego powodu w trakcie leczenia tym lekiem należy omówić z lekarzem każdy z poniższych stanów.

- Jeśli pacjent ma chorobę Parkinsona.
- Jeśli u pacjenta kiedykolwiek rozpoznano stan, którego objawy to m.in. wysoka gorączka i sztywność mięśni (znany także jako złośliwy zespół neuroleptyczny).
- Jeśli u pacjenta wystąpiły kiedykolwiek nieprawidłowe ruchy języka lub mięśni twarzy (późne dyskinezy).
- Jeśli pacjent miał w przeszłości małą liczbę białych krwinek (co mogło być lub nie musiało być spowodowane działaniem innych leków).
- Jeśli pacjent ma cukrzycę lub jest predysponowany do jej wystąpienia.
- Jeśli pacjent ma nowotwór piersi lub guz przysadki mózgowej.
- Jeśli pacjent ma chorobę serca lub jest w trakcie leczenia choroby serca, które predysponują do niedociśnienia.
- Jeśli pacjent ma niskie ciśnienie tętnicze po nagłej zmianie pozycji na stojącą lub siedzącą.
- Jeśli pacjent choruje na padaczkę.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono zaburzenia czynności nerek.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono zaburzenia czynności wątroby.
- Jeśli u pacjenta występuje przedłużona i (lub) bolesna erekcja.
- Jeśli u pacjenta występuje problem z regulacją temperatury ciała lub przegrzewanie organizmu.
- Jeśli pacjent ma nieprawidłowe, zwiększone stężenie hormonu prolaktyny we krwi lub podejrzenie guza prolaktynozależnego.
- Jeśli u pacjenta lub w jego rodzinie występowały przypadki zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych, gdyż leki przeciwpsychotyczne są kojarzone z ich powstawaniem.

Jeśli pacjent spełnia którekolwiek z powyższych kryteriów, należy skonsultować się z lekarzem, który może dostosować dawkę lub okresowo obserwować pacjenta.

Lekarz prowadzący może zlecić wykonanie badania liczby białych krwinek, gdyż we krwi pacjentów stosujących ten lek stwierdzano bardzo rzadko niebezpiecznie małą liczbę pewnego rodzaju białych krwinek niezbędnych do zwalczania zakażeń.

Nawet jeśli wcześniej pacjent tolerował rysperydon lub paliperydon podawane doustnie, po wstrzyknięciach leku Xeplion mogą rzadko występować reakcje alergiczne. Należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi wysypka, obrzęk krtani, świąd lub trudności z oddychaniem, gdyż mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej.

Ten lek może powodować zwiększenie masy ciała. Znaczne zwiększenie masy ciała może niekorzystnie wpływać na zdrowie pacjenta. Lekarz prowadzący będzie regularnie badał masę ciała pacjenta.

Lekarz prowadzący będzie badał, czy nie występują u pacjenta objawy podwyższonego stężenia cukru we krwi, gdyż u pacjentów stosujących ten lek stwierdzano nowe zachorowania na cukrzycę lub pogorszenie stanu wcześniej występującej cukrzycy. U pacjentów z wcześniej występującą cukrzycą należy regularnie badać stężenie glukozy we krwi.

Ponieważ ten lek może hamować wymioty, może maskować prawidłową reakcję organizmu na połknięcie substancji toksycznych lub inne stany medyczne.

Podczas operacji usunięcia zaćmy z oka, źrenica może nie rozszerzać się wystarczająco.

Również tęczęwka oka może być wiotka podczas zabiegu, co może skutkować uszkodzeniem oka.

Jeśli pacjent ma zaplanowaną operację oka, należy powiedzieć lekarzowi okuliście o przyjmowaniu tego leku.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie stosuje się u osób w wieku poniżej 18 lat.

Lek Xeplion a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Przyjmowanie tego leku razem z karbamazepiną (lek przeciwpadaczkowy i stabilizator nastroju) może wymagać zmiany dawkowania tego leku.

Ze względu na to, że ten lek działa przede wszystkim w mózgu, oddziaływanie z innymi lekami takimi jak inne leki psychotropowe, opioidy, leki przeciwhistaminowe i nasenne (lub alkoholem), które działają w mózgu, może spowodować nasilenie objawów niepożądanych, takich jak senność, lub innych oddziaływań na mózg.

Ten lek może powodować obniżenie ciśnienia tętniczego, należy zatem zachować ostrożność, stosując ten lek jednocześnie z innymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi.

Ten lek może osłabiać działanie leków stosowanych w chorobie Parkinsona i zespole niespokojnych nóg (np. lewodopy).

Ten lek może powodować nieprawidłowości elektrokardiogramu (EKG) objawiające się wydłużeniem czasu przejścia impulsu elektrycznego przez określoną część serca („wydłużeniem odstępu QT”). Do innych leków charakteryzujących się takim działaniem należą m.in. leki służące do normowania rytmu serca lub terapii zakażeń, a także inne leki przeciwpsychotyczne. Należy powiadomić lekarza o wszystkich lekach przyjmowanych w celu leczenia takich stanów.

Jeśli pacjent ma skłonności do drgawek, ten lek może zwiększać ryzyko ich wystąpienia. Inne leki charakteryzujące się takim działaniem to m.in. niektóre leki służące do leczenia depresji lub zakażeń, a także inne leki przeciwpsychotyczne. Należy powiadomić lekarza o wszystkich lekach przyjmowanych w celu leczenia takich stanów.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy stosować tego leku podczas ciąży, chyba że zostało to omówione z lekarzem.

U noworodków, których matki stosowały paliperydon w ostatnim trymestrze (ostatnie 3 miesiące ciąży) mogą wystąpić następujące objawy: drżenie, sztywność mięśni i (lub) osłabienie, senność, pobudzenie, trudności z oddychaniem oraz trudności związane z karmieniem. W razie zaobserwowania takich objawów u własnego dziecka, należy skontaktować się z lekarzem.

Ten lek może przeniknąć z organizmu matki do dziecka wraz z mlekiem z piersi i zaszkodzić dziecku. Dlatego podczas stosowania tego leku nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Podczas leczenia tym lekiem mogą wystąpić zawroty głowy, uczucie skrajnego zmęczenia i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4). Należy to wziąć pod uwagę w sytuacjach, gdy wymagana jest pełna czujność, np. podczas kierowania pojazdem lub obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Xeplion

Zwykle stosowane dawki tego leku zawierają mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, uznaje się więc, że produkt nie zawiera sodu.

3. Jak stosować lek Xeplion

Lek podaje lekarz lub inny pracownik personelu medycznego w gabinecie lekarskim lub szpitalu. Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy należy przyjść do gabinetu lekarskiego lub szpitala w celu podania zastrzyku. Ważne, aby nie pominąć zaplanowanej dawki. Jeśli nie można dotrzymać ustalonego terminu, należy natychmiast poinformować lekarza, aby jak najszybciej ustalić inny termin.

Pierwszy (150 mg) i drugi (100 mg) zastrzyk tego leku zostaną wykonane w górną część ramienia z około 1 tygodniowym odstępem. Następnie będzie wykonywany zastrzyk (w dawce z zakresu od 25 mg do 150 mg) w górną część ramienia lub pośladek raz w miesiącu.

Jeśli lekarz zdecyduje o zmianie ze stosowania długodziałających zastrzyków rysperydonu na ten lek, pierwszy zastrzyk tego leku (w dawce z zakresu od 25 mg do 150 mg) zostanie wykonany w górną część ramienia lub pośladek w dniu kolejnego zaplanowanego zastrzyku. Następnie będzie wykonywany zastrzyk (w dawce z zakresu od 25 mg do 150 mg) w górną część ramienia lub pośladek raz w miesiącu.

W zależności od występujących u pacjenta objawów lekarz może zwiększyć lub zmniejszyć podawaną dawkę leku o jeden poziom w czasie zaplanowanego, comiesięcznego zastrzyku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Lekarz dostosuje dawkę leku, biorąc pod uwagę czynność nerek. Jeśli pacjent ma łagodne zaburzenia czynności nerek, lekarz może zmniejszyć dawkę. Nie należy stosować tego leku w przypadku umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

Lekarz może zmniejszyć dawkę leku, jeśli pacjent ma osłabioną czynność nerek.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Xeplion

Ten lek będzie podawany pod nadzorem medycznym, dlatego podanie zbyt dużej dawki jest mało prawdopodobne.

U pacjentów, którzy otrzymali zbyt dużą dawkę paliperydonu mogą wystąpić następujące objawy: senność i sedacja, przyspieszony rytm serca, obniżenie ciśnienia krwi, nieprawidłowy zapis EKG (elektrokardiogram) lub spowolnione albo nieprawidłowe ruchy mięśni twarzy, ciała, ramion lub nóg.

Przerwanie stosowania leku Xeplion

Jeśli pacjent przerwie przyjmowanie zastrzyków, lek przestanie działać. Nie należy przerywać stosowania leku, chyba że zdecyduje o tym lekarz, gdyż objawy choroby mogą powrócić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast poinformować lekarza jeśli:

- U pacjenta wystąpią zakrzepy krwi w żyłach, zwłaszcza nóg (objawy obejmują obrzęk, ból i zaczerwienienie nogi), które mogą przemieszczać się naczyniami krwionośnymi do płuc, powodując ból w klatce piersiowej i trudności w oddychaniu. W razie wystąpienia takich objawów należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną.
- U pacjenta z otępieniem wystąpi nagle zmiana stanu psychicznego lub nagle zwiótczenie lub odrętwienie twarzy, ramion lub nóg, szczególnie jednostronne, lub zaburzenia wymowy, nawet na krótki czas. Objawy te mogą sygnalizować udar.

- Wystąpi gorączka, zeszywnienie mięśni, poty lub obniżenie poziomu świadomości (stan zwany złośliwym zespołem neuroleptycznym). Może być konieczne zastosowanie natychmiastowego leczenia.
- U mężczyzny występuje przedłużona lub bolesna erekcja. Stan ten jest określany terminem priapizm. Może być konieczne zastosowanie natychmiastowego leczenia.
- Wystąpią mimowolne rytmiczne ruchy języka, ust lub twarzy. Może być konieczne zaprzestanie leczenia paliperydonem.
- Wystąpi ciężka reakcja alergiczna charakteryzująca się: gorączką, obrzękiem ust, twarzy, warg lub języka, dusznością, świądem, wysypką skórą, a czasem spadkiem ciśnienia krwi (określana jako „reakcja anafilaktyczna”). Nawet jeśli wcześniej pacjent tolerował rysperydon lub paliperydon podawane doustnie, po wstrzyknięciach leku Xeplion mogą rzadko wystąpić reakcje alergiczne.

Mogą występować następujące działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- trudności z zasypianiem lub budzenie się;
- bóle głowy.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentów)

- objawy przeziębienia, zakażenie dróg moczowych, objawy grypopodobne;
- lek Xeplion może zwiększyć stężenie hormonu prolaktyny we krwi (co może lecz nie musi powodować objawy). Gdy wystąpią objawy zwiększenia ilości prolaktyny, mogą one obejmować u mężczyzn: obrzęk sutków, trudności w osiągnięciu lub utrzymaniu erekcji lub inne zaburzenia seksualne. U kobiet mogą one obejmować dyskomfort piersi, wyciek mleka z piersi, brak krwawień miesięcznych lub inne zaburzenia cyklu miesięcznego;
- wysokie stężenie cukru we krwi, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, duże stężenie trójglicerydów (tłuszczów) we krwi;
- drażliwość, depresja, lęk;
- parkinsonizm: Ten stan może obejmować wolne lub nieprawidłowe ruchy, uczucie sztywności lub napięcia mięśni (co powoduje, że ruchy pacjenta są nierówne, gwałtowne), a czasami nawet uczucie „zamrożenia” ruchów, po którym następuje odblokowanie. Inne objawy parkinsonizmu obejmują: wolny posuwisty chód, drżenie spoczynkowe, zwiększone wydzielanie śliny/ślinienie się i twarz bez wyrazu;
- niepokój psychoruchowy, uczucie senności lub osłabienie czujności;
- dystonia: Ten stan obejmuje powolne lub utrzymujące się mimowolne skurcze mięśni. Chociaż może to dotyczyć każdej części ciała (co może skutkować nieprawidłową postawą ciała), jednak dystonia najczęściej obejmuje mięśnie twarzy, w tym nieprawidłowe ruchy oczu, ust, języka czy żuchwy;
- zawroty głowy;
- dyskinezy: Ten stan obejmuje mimowolne ruchy mięśni i może mieć postać powtarzalnych, spastycznych lub skręcających ruchów lub szarpnięć;
- drżenie;
- wolny rytm serca, szybki rytm serca;
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi;
- kaszel, zatłokany nos;
- ból brzucha, wymioty, nudności, zaparcia, biegunka, niestrawność, ból zęba;
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi;
- świąd;
- ból kości lub mięśni, ból pleców;
- gorączka, osłabienie, zmęczenie;
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia, w tym m.in. świąd, ból lub obrzęk.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów)

- zapalenie płuc, zakażenie oskrzeli, zakażenia dróg oddechowych, zakażenie zatok, zakażenie

- pęcherza moczowego, zakażenie ucha, zakażenie oka, zapalenie migdałków, zakażenie skóry, zapalenie skóry wywołane przez roztocza, ropień podskórny;
- zmniejszenie liczby białych krwinek, niedokrwistość, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zwiększenie liczby eozynofiliów (rodzaj białych krwinek) we krwi;
 - reakcja alergiczna;
 - wystąpienie cukrzycy i pogorszenie wcześniej istniejącej, zwiększenie we krwi stężenia insuliny (hormon regulujący stężenie cukru we krwi);
 - zwiększenie apetytu, zmniejszenie apetytu, utrata apetytu skutkująca niedożywieniem i niską masą ciała;
 - zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi;
 - zaburzenia snu, podwyższony nastrój (mania), splątanie, zmniejszone libido, nerwowość, koszmary senne;
 - późne dyskinezy (drgające lub szarpiące niekontrolowane ruchy twarzy, języka lub innych części ciała). Należy niezwłocznie poinformować lekarza w razie wystąpienia mimowolnych rytmicznych ruchów języka, ust lub twarzy. Może być konieczne odstawienie tego leku;
 - napady drgawkowe, omdlenia, konieczność poruszania częściami ciała, zawroty głowy po zmianie pozycji na stojącą, zaburzenia koncentracji, trudności w mówieniu, utrata lub nieprawidłowe odczuwanie smaku, osłabione odczuwanie bodźców bólowych i dotykowych na skórze, uczucie mrowienia, klucia lub drętwienia skóry;
 - niewyraźne widzenie, zakażenie oka lub zapalenie spojówek, suche oko;
 - uczucie zawrotów głowy, dzwonięcie w uszach, ból ucha;
 - migotanie przedsionków (nieprawidłowy rytm serca), blok przewodzenia impulsów między jamami serca, nieprawidłowe przewodzenie impulsów elektrycznych w sercu, wydłużenie odstępu QT w sercu, szybkie bicie serca po zmianie pozycji na stojącą, nieprawidłowy zapis czynności elektrycznej serca w EKG, uczucie kołatania serca;
 - niskie ciśnienie tętnicze krwi, niskie ciśnienie tętnicze po zmianie pozycji na stojącą (w następstwie czego niektórzy pacjenci przyjmujący ten lek mogą mdleć, mieć zawroty głowy lub tracić przytomność, gdy nagle wstaną lub podniosą się);
 - spłycenie oddechu, zastój krwi w płucach, rzęzenie, zapalenie krtani, krwawienie z nosa;
 - dyskomfort w jamie brzusznej, zakażenie żołądka lub jelit, suchość w ustach, intensywne oddawanie gazów;
 - zwiększona aktywność enzymu GGTP (enzym wątrobowy - gammaglutamylotransferaza) we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi;
 - pokrzywka, swędzenie, utrata włosów, wyprysk, sucha skóra, zaczerwienienie skóry, trądzik;
 - skurcze mięśni, sztywność stawów, ból szyi, ból stawów;
 - nietrzymanie moczu, częste oddawanie moczu, bolesne oddawanie moczu;
 - zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji, brak krwawień miesięcznych, opóźnienia krwawień miesięcznych i inne zaburzenia cyklu miesięcznego (kobiety), powiększenie sutków u mężczyzn, wyciek mleka z piersi, zaburzenia seksualne, wydzielina z pochwy;
 - obrzęk twarzy, ust, oczu lub warg, obrzęk ciała, kończyn górnych lub dolnych;
 - zmiana sposobu chodu;
 - ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, złe samopoczucie;
 - stwardnienie skóry;
 - upadek.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 pacjentów)

- zakażenie grzybicze paznokci;
- niebezpiecznie mała liczba pewnych białych krwinek odpowiedzialnych za zwalczanie zakażeń;
- zmniejszenie liczby pewnych białych krwinek chroniących przed zakażeniami, zmniejszenie liczby płytek krwi (komórki krwi odpowiedzialne za zatrzymywanie krwawienia);
- ciężka reakcja alergiczna charakteryzująca się gorączką, obrzękiem ust, twarzy, warg lub języka, spłyceniem oddechu, świądem, wysypką skórą, a czasem spadkiem ciśnienia tętniczego krwi;
- nieprawidłowe wydzielanie hormonu regulującego ilość moczu;
- niebezpiecznie nadmierne picie wody, zagrażające życiu powikłania nieleczzonej cukrzycy;

- niskie stężenie cukru we krwi, nadmierne picie wody;
- brak uczuć;
- niemożność osiągnięcia orgazmu;
- złośliwy zespół neuroleptyczny (splątanie, zmniejszenie lub utrata świadomości, wysoka gorączka i ciężka sztywność mięśni), nagłe zahamowanie dopływu krwi do mózgu (udar lub "mini" udar), brak reakcji na bodźce, utrata świadomości, niski poziom świadomości, zaburzenia równowagi;
- zaburzenia naczyń mózgowych, śpiączka wskutek niekontrolowanej cukrzycy, nieprawidłowa koordynacja ruchowa, ruchy trzęsące, kiwające głowy;
- jaskra (zwiększone ciśnienie w gałce ocznej), zaburzenia ruchu oczu, rotacyjne ruchy oczu, nadwrażliwość oczu na światło, zwiększone łzawienie, zaczerwienienie oczu;
- niemierny rytm serca;
- zakrzepy krwi w żyłach, szczególnie w kończynach dolnych (objawy obejmują obrzęk, ból i zaczerwienienie kończyn dolnych), które mogą przedostać się naczyniami krwionośnymi do płuc powodując ból w klatce piersiowej i trudności w oddychaniu. W razie wystąpienia takich objawów należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną;
- zmniejszenie natlenienia różnych części ciała (z powodu zmniejszenia przepływu krwi), napady czerwienienia się;
- zaburzenia oddychania podczas snu (bezdech senny), szybki, płytki oddech, zapalenie płuc spowodowane zachłyśnięciem się pokarmem, przekrwienie dróg oddechowych, zaburzenia głosu;
- zapalenie trzustki, niedrożność jelit, obrzęk języka, nietrzymanie stolca, bardzo twardy stolec, trudności z połykaniem, spierzchnięte wargi, brak perystaltyki jelit skutkujący niedrożnością;
- zażółcenie skóry i oczu (żółtaczką);
- ciężka reakcja alergiczna z obrzękiem, który może obejmować krtani i prowadzić do trudności z oddychaniem;
- wysypka na skórze związana ze stosowaniem leku, odbarwienie skóry, zgrubienie skóry, łuszczenie się i świąd skóry głowy lub ciała, łupież;
- rozpad włókien mięśniowych i ból mięśni (rabdomioliza), nieprawidłowa postawa ciała;
- zwiększona aktywność CPK (fosfokinaza kreatynowa) we krwi, enzymu który czasem jest uwalniany z uszkodzonych mięśni, obrzęk stawów, osłabienie mięśni;
- niemożność oddawania moczu;
- priapizm (przedłużająca się erekcja, która może wymagać interwencji chirurgicznej);
- ból piersi, dyskomfort piersi, powiększenie gruczołów piersiowych, powiększenie piersi, wydzielina z piersi;
- bardzo niska temperatura ciała, obniżona temperatura ciała, dreszcze, zwiększenie temperatury ciała, uczucie pragnienia, objawy odstawienia leku;
- ropień w miejscu wstrzyknięcia, głębokie zakażenie skóry, torbiel w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia;

Działania niepożądane o nieznanej częstości występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- cukier w moczu.

Następujące działania niepożądane stwierdzano podczas stosowania innego leku – rysperydonu, który jest bardzo podobny do paliperydonu, więc mogą one również wystąpić podczas stosowania tego leku: inne zaburzenia naczyń mózgowych, trzeszczenia w płucach, martwica skóry w miejscu wstrzyknięcia, wrzód w miejscu wstrzyknięcia. Mogą również wystąpić powikłania dotyczące oka podczas operacji usunięcia zaćmy. W trakcie tego zabiegu może bowiem wystąpić zespół wiotkiej tęczówki (IFIS), jeśli pacjent przyjmuje lub przyjmował lek Xeplion. Jeśli pacjent ma planowaną operację zaćmy oka, należy powiedzieć lekarzowi okuliście o przyjmowaniu tego leku w przeszłości lub obecnie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane

można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xeplion

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku. Termin ważności (EXP) oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xeplion

Substancją czynną leku jest paliperydon.

Każda ampułkostrzykawka Xeplion 25 mg zawiera 39 mg palmitynianu paliperydonu.

Każda ampułkostrzykawka Xeplion 50 mg zawiera 78 mg palmitynianu paliperydonu.

Każda ampułkostrzykawka Xeplion 75 mg zawiera 117 mg palmitynianu paliperydonu.

Każda ampułkostrzykawka Xeplion 100 mg zawiera 156 mg palmitynianu paliperydonu.

Każda ampułkostrzykawka Xeplion 150 mg zawiera 234 mg palmitynianu paliperydonu.

Ponadto lek zawiera:

Polisorbat 20

Glikol polietylenowy 4000

Kwas cytrynowy jednowodny

Wodoroortofosforan dwusodowy bezwodny

Sodu diwodorofosforan jednowodny

Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)

Wodę do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Xeplion i co zawiera opakowanie

Xeplion jest zawiesiną do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, koloru białego lub białawego (kolor złamanej bieli), w napełnionej ampułkostrzykawce.

Każde opakowanie zawiera: 1 ampułkostrzykawkę i 2 igły.

Opakowanie do rozpoczęcia leczenia:

Każde opakowanie zawiera 1 opakowanie Xeplion 150 mg i 1 opakowanie Xeplion 100 mg.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

Wytwórca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

”Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 9400

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Tel: +49 2137-955-955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Tel.: + 372 617 7410

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

JANSSEN-CILAG, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00

France

JANSSEN-CILAG
Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 40 03

Hrvatska

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

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.
Tel: +44 1494 567 444

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.
Tel. : +36 1 884 2858

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

JANSSEN-CILAG AS
Tlf: + 47 24 12 65 00

Österreich

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

Polska

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 -237 6000

Portugal

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,
LDA
Tel: +351 21 43 68 835

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: + 386 1401 18 30

Ísland

JANSSEN-CILAG
C/o Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: +39 02/2510.1

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY
Puh/Tel: +358 207 531 300

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

JANSSEN-CILAG AB
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Tel: +371 6789 3561

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.
Tel: +44 1494 567 444

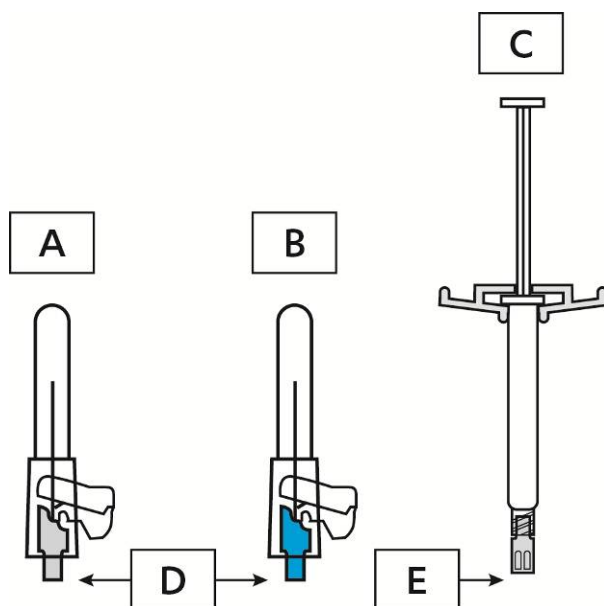
Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników ochrony zdrowia i należy przeczytać je łącznie z pełną informacją o produkcie (Charakterystyka Produktu Leczniczego).

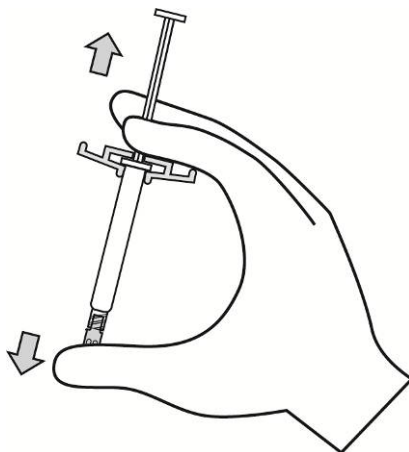
Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Przed podaniem należy obejrzeć, czy nie ma w zawieszynie ciał obcych. Jeśli w ampułkostrzykawce zauważalne są ciała obce, nie używać produktu leczniczego.

Opakowanie zawiera napełnioną ampułkostrzykawkę oraz 2 igły z zabezpieczeniem [22G 1,5 cala (0,72 mm x 38,1 mm) oraz 23G 1 cal (0,64 mm x 25,4 mm)]. Produkt leczniczy Xeplion jest również dostępny w opakowaniu do rozpoczęcia leczenia zawierającym drugą napełnioną ampułkostrzykawkę i 2 dodatkowe igły z zabezpieczeniem.



- (A) 22 G x 1 ½ cala (szara nasadka)
(B) 23 G x 1 cal (niebieska nasadka)
(C) Ampułkostrzykawka
(D) Nasadka
(E) Zatyczka końcówki

1. Wstrząsać intensywnie ampułkostrzykawką przez co najmniej 10 sekund, aby zapewnić jednorodność zawiesiny.



2. Wybrać odpowiednią igłę.

Pierwszą, rozpoczynającą dawkę produktu leczniczego Xeplion (150 mg) należy podawać w 1. dniu leczenia do MIĘŚNIA NARAMIENNEGO używając igły do MIĘŚNIA NARAMIENNEGO. Drugą rozpoczynającą dawkę produktu leczniczego Xeplion (100 mg) należy podać tydzień później (dzień 8.) również do MIĘŚNIA NARAMIENNEGO używając igły do MIĘŚNIA NARAMIENNEGO

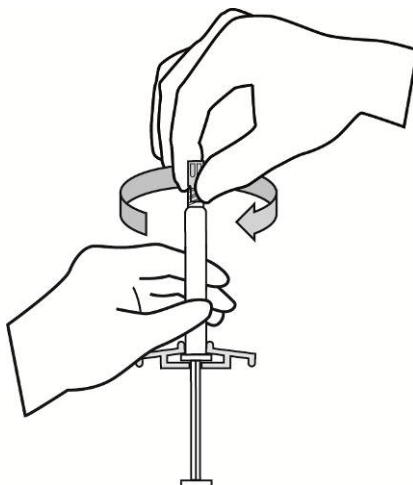
W razie zmiany ze stosowania rysperydonu w postaci długodziałających wstrzyknięć na produkt Xeplion, pierwsze wstrzyknięcie produktu Xeplion (w dawce z zakresu od 25 mg do 150 mg) można wykonać do MIĘŚNIA NARAMIENNEGO lub MIĘŚNIA POŚLADKOWEGO używając odpowiedniej igły w dniu kolejnego zaplanowanego wstrzyknięcia.

Następnie, comiesięczne dawki podtrzymujące można wstrzykiwać do MIĘŚNIA NARAMIENNEGO lub MIĘŚNIA POŚLADKOWEGO używając odpowiedniej igły.

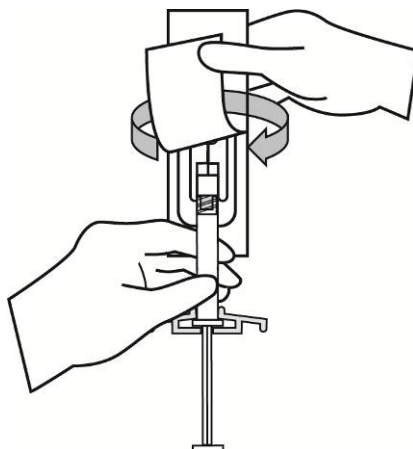
Do wstrzykiwań do MIĘŚNIA NARAMIENNEGO u pacjentów o masie ciała <90 kg należy użyć igłę 1 cal, **23 G** (25,4 mm x 0,64 mm) (igła z **niebieską** nasadką). Jeśli masa ciała pacjenta wynosi ≥ 90 kg, użyć igłę 1,5 cala, **22 G** (38,1 mm x 0,72 mm) (igła z **szarą nasadką**).

Do wstrzykiwań do MIĘŚNIA POŚLADKOWEGO użyć igły w rozmiarze 1 ½ cala, **22 G** (38,1 mm x 0,72 mm) (igła z **szarą** nasadką).

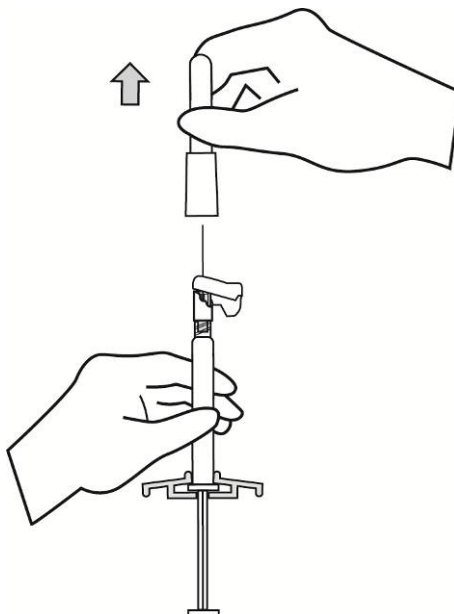
3. Trzymając ampułkostrzykawkę skierowaną pionowo do góry, zdjąć gumową zatyczkę końcówki ruchem obrotowym.



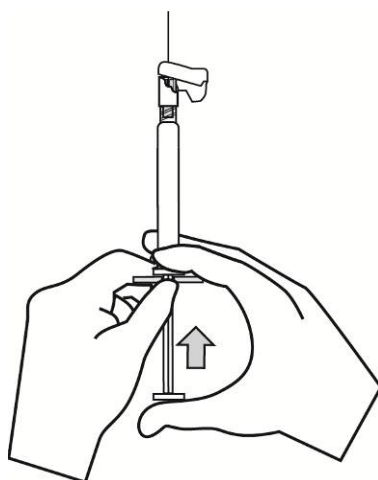
4. Oderwać do połowy zewnętrzną część opakowania blistrowego igły z zabezpieczeniem. Chwycić osłonę igły przez plastikowe opakowanie. Połączyć końcówkę typu luer zabezpieczenia igły z ampulkostrzykawką delikatnym ruchem obrotowym w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara.



5. Zdjąć prostym pociągnięciem osłonkę z igły. Nie obracać osłonki, ponieważ może to spowodować obluźnienie mocowania igły na ampulkostrzykawce.

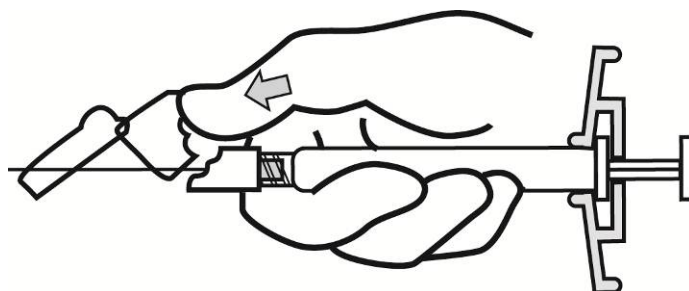


6. Usunąć powietrze z ampułkostrzykawki przez naciśnięcie trzonu tłoka strzykawki trzymając ją w pozycji pionowej.

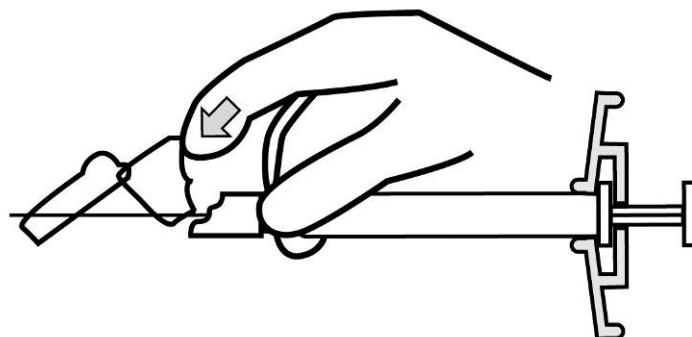


7. Wstrzyknąć całą zawartość ampułkostrzykawki domięśniowo, powoli, głęboko w wybrany mięsień pacjenta — naramienny lub pośladkowy. **Nie podawać produktu leczniczego dożylnie ani podskórnie.**
8. Po zakończeniu wstrzyknięcia zabezpieczyć igłę za pomocą kciuka lub palca jednej ręki (8a, 8b) lub płaskiej powierzchni (8c). Dźwięk kliknięcia oznacza poprawne zabezpieczenie igły. Pozbyć się strzykawki z igłą w odpowiedni sposób.

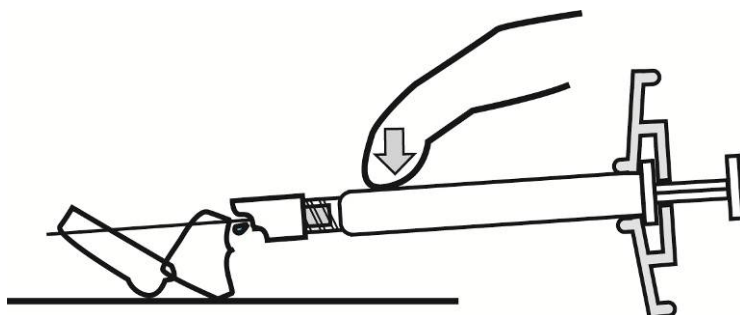
8a



8b



8c



Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.