

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

XEPLION 25 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda ampułkostrzykawka zawiera 39 mg palmitynianu paliperydonu stanowiącego równoważnik 25 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 neutralny (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). Zalecana, podawana co miesiąc dawka podtrzymująca wynosi 75 mg; 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 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 paliperidonu lub rysperydonu

W momencie rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym XEPLION można przerwać podawanie stosowanego wcześniej doustnego paliperidonu lub rysperydonu. 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 zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 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 paliperidon 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 paliperidon 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. Przerwijając stosowanie produktu leczniczego XEPLION, należy wziąć pod uwagę przedłużony charakter jego uwalniania. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi innych leków przeciwpsychotycznych, należy okresowo oceniać potrzebę kontynuacji stosowania leku zwalczającego objawy pozapiramidowe (EPS).

### Pominięcie dawki

#### Unikanie pominięć dawek

Zaleca się podanie drugiej dawki początkowej produktu leczniczego XEPLION tydzień po podaniu pierwszej dawki. Aby uniknąć pominięcia dawki, pacjentom można podać drugą dawkę 2 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.  $\pm$  2 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 pośladowego 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 pośladowego 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 pośladowego 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 pośladowego 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  $\geq 50$  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 paliperidonu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie badano skutków przyjmowania paliperidonu przez pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego zaleca się ostrożność w przypadku leczenia tych pacjentów.

### Inne grupy szczególne

Nie ma zaleceń dostosowywania dawki produktu leczniczego XEPLION ze względu na płeć, rasę czy palenie tytoniu.

### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego XEPLION u dzieci 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 comiesięcznej 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 służby 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  $\geq 90$  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.

### 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 odstęp 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.

#### Hiperглиkemia

W badaniach klinicznych dotyczących paliperydonu zgłaszano rzadkie przypadki działań niepożądanych związanych z glukozą, takie jak zwiększone stężenie glukozy we krwi. Zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjentów z cukrzycą i pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy.

#### 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 wyższe 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 doświadczenia dotyczące rysperydonu przyjmuje się 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, arypiprazolem, 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, arypiprazol 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, które towarzyszą objawom pozapiramidowym.

## Priapizm

Donoszono o przypadkach priapizmu wywołanych przez leki przeciwpsychotyczne (do których należy rysperydon) stosowane łącznie z lekami 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.

## Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (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 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.

## Zwiększenie masy ciała

Pacjentów należy poinformować o możliwości zwiększenia masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

## Sposób podawania

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

## **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 produkty lecznicze

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 produktów leczniczych 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 wydalanej 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

Rysperydon podawany doustnie lub domięśniowo będzie w różnym stopniu metabolizowany do paliperydonu. Należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania doustnego rysperydonu lub paliperydonu z produktem leczniczym XEPLION.

### **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). Stosowanie leków przeciwpsychotycznych w ostatnim trymestrze ciąży spowodowało u noworodków długotrwałe, lecz odwracalne zaburzenia neurologiczne o charakterze pozapiramidowym. 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**

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszano następujące działania niepożądane leku: bezsenność, ból głowy, zwiększenie masy ciała, reakcje w miejscu wstrzyknięć, pobudzenie, senność, akatyzyja, nudności, zaparcia, zawroty głowy, drżenie, wymioty, infekcje górnych dróg oddechowych, biegunka i częstoskurcz. Akatyzyja była zależna od wielkości dawki.

Poniżej wymieniono wszystkie działania niepożądane zgłaszane przez uczestników badań klinicznych przyjmujących 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
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		infekcja górnych dróg oddechowych		
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne			hiperprolaktynemia	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi	hiperglikemia, hiperinsulinemia, zwiększenie apetytu, zmniejszenie apetytu, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi	
Zaburzenia psychiczne	bezsennosc	pobudzenie	koszmary senne	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	dystonia, parkinsonizm, akatyzja, dyskinezy, zaburzenia pozapiramidowe, drżenie, zawroty głowy, senność	omdlenia, drgawki, późne dyskinezy, dyzartria, hiperaktywność psychomotoryczna, zawroty głowy związane z pozycją ciała, letarg	złośliwy zespół neuroleptyczny, incydent mózgowo-naczyniowy
Zaburzenia oka			niewyraźne widzenie	rotacyjne ruchy gałek ocznych, zaburzenia ruchów gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy	
Zaburzenia serca		częstoskurcz	tachykardia zatokowa, zaburzenia przewodnictwa, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, bradykardia, zespół tachykardii postawno-ortostatycznej, kołatanie serca, wydłużenie odstępu QT w EKG, nieprawidłowy zapis EKG	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie	niedociśnienie ortostatyczne	

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku			
	Częstość			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit		wymioty, uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej/ból w nadbrzuszu, biegunka, nudności, zaparcia, ból zęba	suchość śluzówki jamy ustnej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka	pokrzywka, świąd uogólniony, świąd	wysypka polekowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle pleców, bóle kończyn	ból mięśniowy, sztywność stawów	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			ginekomastia, zaburzenia erekcji, zaburzenia seksualne, mlekotok, brak miesiączki, nieregularne miesiączki, zaburzenia miesiączkowania, opóźnienia miesiączki	wydzielina z gruczołu mlekowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		astenia, stwardnienie tkanek w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, ból w miejscu wstrzyknięcia	świąd w miejscu wstrzyknięcia	ból w miejscu podania, reakcja w miejscu podania, guzek w miejscu podania

Poniżej zamieszczono listę dodatkowych działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia schizofrenii paliperydonem podawanym doustnie:

**Klasyfikacja układów i narządów**

**Działanie niepożądane leku**

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

*Często:* zapalenie nosa i gardła  
*Niezbyt często:* zakażenie dróg moczowych, nieżyt nosa

Zaburzenia układu immunologicznego

*Rzadko:* reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia psychiczne

*Niezbyt często:* zaburzenia snu

**Klasyfikacja układów i narządów****Działanie niepożądane leku**

Zaburzenia układu nerwowego	<i>Rzadko</i> : przemijający napad niedokrwienny, napad padaczkowy duży
Zaburzenia serca	<i>Niezbyt często</i> : niemierność zatokowa <i>Rzadko</i> : blok lewej odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego,
Zaburzenia naczyniowe	<i>Niezbyt często</i> : niedociśnienie <i>Rzadko</i> : niedokrwienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Często</i> : kaszel, ból gardła/krtani, niedrożność nosa <i>Nieznana</i> : zachłystowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Często</i> : niestrawność <i>Niezbyt często</i> : wzdęcia <i>Rzadko</i> : niedrożność jelita cienkiego <i>Nieznana</i> : obrzęk języka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Rzadko</i> : obrzęk naczyniowy, wysypka grudkowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Często</i> : ból stawów <i>Niezbyt często</i> : bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Niezbyt często</i> : zatrzymanie moczu <i>Rzadko</i> : nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<i>Rzadko</i> : obrzęk piersi, ból piersi, tkliwość piersi, wytrysk wsteczny <i>Nieznana</i> : priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Niezbyt często</i> : obrzęk obwodowy <i>Rzadko</i> : obrzęk

**Opis wybranych działań niepożądanych****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).

**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.

## Badania laboratoryjne

### Stężenie prolaktyny w osoczu

W badaniach klinicznych zaobserwowano wzrost mediany stężenia prolaktyny w surowicy u badanych obu płci przyjmujących XEPLION. Działania niepożądane mogące się wiązać z zwiększonym stężeniem prolaktyny (np. brak miesiączki, mlekotok i 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).

## **4.9 Przedawkowanie**

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.

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-HT<sub>2</sub> i dopaminergicznymi D<sub>2</sub>. Blokuje także receptory alfa 1-adrenergiczne i, nieznacznie słabiej, receptory H<sub>1</sub>-histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+)- i (-)-paliperydonu jest podobna pod względem jakościowym i ilościowym.

Paliperidon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi. Chociaż paliperidon 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 paliperidonu 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. Pierwszorzędownym 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 zakłócających porządek i agresywnych.

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.

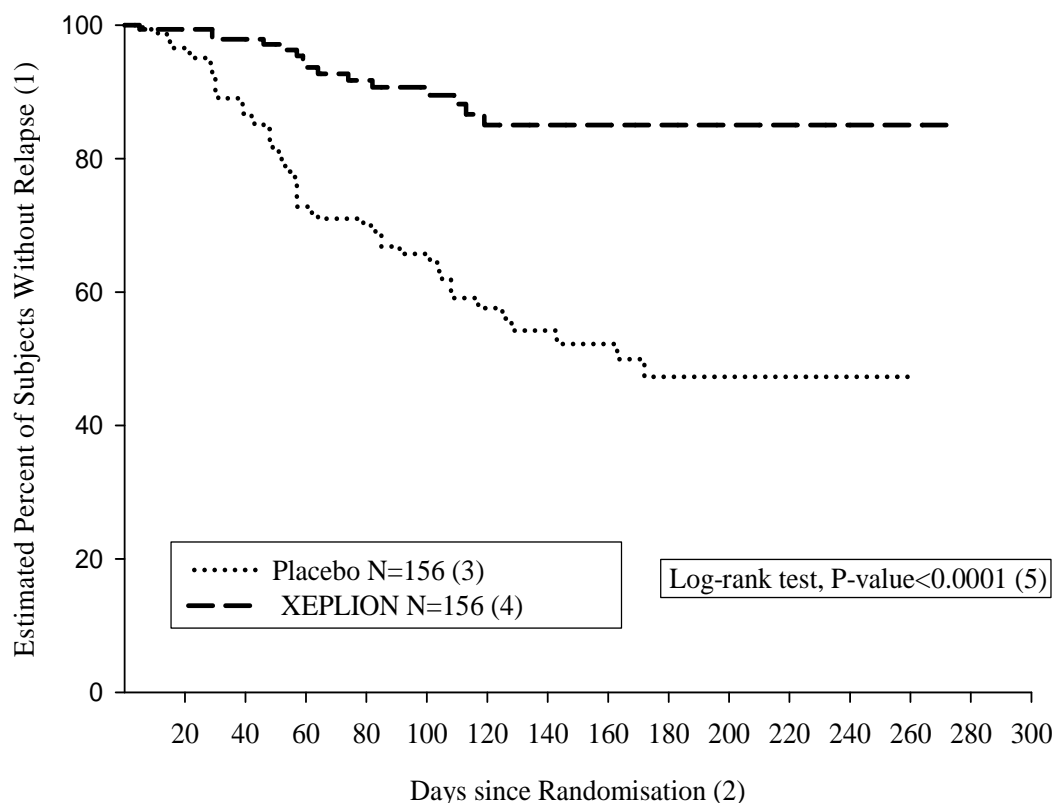
Inne badania dostarczyły statystycznie istotnych wyników przemawiających na korzyść produktu leczniczego XEPLION, oprócz dawki 50 mg w jednym badaniu (patrz tabela poniżej).

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
<b>R092670-PSY-3007*</b>	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
<b>R092670-PSY-3003</b>	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	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	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	
<b>R092670-SCH-201</b>	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  $\leq 75$ . 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 (EMA) uchyla 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 pośladowego. 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%.

### Biotransformacja i eliminacja

Tydzień po podaniu doustnym pojedynczej dawki 1 mg natychmiast uwalnianego  $^{14}C$ -paliperydonu 59% dawki było wydalane 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  
Wodorooortofosforan 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 i kapturkiem z bromobutyli oraz zabezpieczone igły 22G 1,5 cala (0,72 mm x 38,1 mm) i 23G 1 cal (0,64 mm x 25,4 mm).

Opakowanie zawiera:

- ampułkostrzykawkę
- 2 igły z zabezpieczeniem (22G 1,5 cala [38,1 mm x 0,72 mm] oraz 23G 1 cal [25,4 mm x 0,64 mm])

## **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**

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

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

XEPLION 50 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda ampułkostrzykawka zawiera 78 mg palmitynianu paliperydonu, stanowiącego równoważnik 50 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 neutralny (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).

Zalecana, podawana co miesiąc dawka podtrzymująca wynosi 75 mg; 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 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 paliperidonu lub rysperydonu

W momencie rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym XEPLION można przerwać podawanie stosowanego wcześniej doustnego paliperidonu lub rysperydonu. 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 zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 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 paliperidon 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 paliperidon 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. Przerwywając stosowanie produktu leczniczego XEPLION, należy wziąć pod uwagę przedłużony charakter jego uwalniania. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi innych leków przeciwpsychotycznych, należy okresowo oceniać potrzebę kontynuacji stosowania leku zwalczającego objawy pozapiramidowe (EPS).

### Pominięcie dawki

#### Unikanie pominięć dawek

Zaleca się podanie drugiej dawki początkowej produktu leczniczego XEPLION tydzień po podaniu pierwszej dawki. Aby uniknąć pominięcia dawki, pacjentom można podać drugą dawkę 2 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 miesiąca od terminu.

Jeśli opuszczono ustalony termin drugiego wstrzyknięcia produktu leczniczego XEPLION (dzień 8.  $\pm$  2 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 pośladowego 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:

4. wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego najszybciej, jak to możliwe,
5. kolejne wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego tydzień później,
6. wznowienie zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladowego 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 pośladowego 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 pośladowego 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  $\geq 50$  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.

### Inne grupy szczególne

Nie ma zaleceń dostosowywania dawki produktu leczniczego XEPLION ze względu na płeć, rasę czy palenie tytoniu.

### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego XEPLION u dzieci 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 comiesięcznej dawki podtrzymującej 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 służby 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  $\geq 90$  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.

### 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 odstęp 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.

#### Hiperглиkemia

W badaniach klinicznych dotyczących paliperydonu zgłaszano rzadkie przypadki działań niepożądanych związanych z glukozą, takie jak zwiększone stężenie glukozy we krwi. Zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjentów z cukrzycą i pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy.

#### 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 wyższe 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 doświadczenia dotyczące rysperydonu przyjmuje się 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, arypiprazolem, 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, arypiprazol 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, które towarzyszą objawom pozapiramidowym.

## Priapizm

Donoszono o przypadkach priapizmu wywołanych przez leki przeciwpsychotyczne (do których należy rysperydon) stosowane łącznie z lekami 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 przeciwcholinergicznym lub odwodnionych.

## Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (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 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.

## Zwiększenie masy ciała

Pacjentów należy poinformować o możliwości zwiększenia masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

## Sposób podawania

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

## **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 produkty lecznicze

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 produktów leczniczych 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 wydalanej 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

Rysperydon podawany doustnie lub domięśniowo będzie w różnym stopniu metabolizowany do paliperydonu. Należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania doustnego rysperydonu lub paliperydonu z produktem leczniczym XEPLION.

### **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). Stosowanie leków przeciwpsychotycznych w ostatnim trymestrze ciąży spowodowało u noworodków długotrwałe, lecz odwracalne zaburzenia neurologiczne o charakterze pozapiramidowym. 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**

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszano następujące działania niepożądane leku: bezsenność, ból głowy, zwiększenie masy ciała, reakcje w miejscu wstrzyknięć, pobudzenie, senność, akatyzja, nudności, zaparcia, zawroty głowy, drżenie, wymioty, infekcje górnych dróg oddechowych, biegunka i częstoskurcz. Akatyzja była zależna od wielkości dawki.

Poniżej wymieniono wszystkie działania niepożądane zgłaszane przez uczestników badań klinicznych przyjmujących 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
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		infekcja górnych dróg oddechowych		
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne			hiperprolaktynemia	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi	hiperglikemia, hiperinsulinemia, zwiększenie apetytu, zmniejszenie apetytu, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi	
Zaburzenia psychiczne	bezsennosc	pobudzenie	koszmary senne	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	dystonia, parkinsonizm, akatyzja, dyskinezy, zaburzenia pozapiramidowe, drżenie, zawroty głowy, senność	omdlenia, drgawki, późne dyskinezy, dyzartria, hiperaktywność psychomotoryczna, zawroty głowy związane z pozycją ciała, letarg	złośliwy zespół neuroleptyczny, incydent mózgowo-naczyniowy
Zaburzenia oka			niewyraźne widzenie	rotacyjne ruchy gałek ocznych, zaburzenia ruchów gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy	
Zaburzenia serca		częstoskurcz	tachykardia zatokowa, zaburzenia przewodnictwa, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, bradykardia, zespół tachykardii postawno-ortostatycznej, kołatanie serca, wydłużenie odstępu QT w EKG, nieprawidłowy zapis EKG	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie	niedociśnienie ortostatyczne	

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku			
	Częstość			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit		wymioty, uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej/ból w nadbrzuszu, biegunka, nudności, zaparcia, ból zęba	suchość śluzówki jamy ustnej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka	pokrzywka, świąd uogólniony, świąd	wysypka polekowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle pleców, bóle kończyn	ból mięśniowy, sztywność stawów	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			ginekomastia, zaburzenia erekcji, zaburzenia seksualne, mlekotok, brak miesiączki, nieregularne miesiączki, zaburzenia miesiączkowania, opóźnienia miesiączki	wydzielina z gruczołu mlekowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		astenia, stwardnienie tkanek w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, ból w miejscu wstrzyknięcia	świąd w miejscu wstrzyknięcia	ból w miejscu podania, reakcja w miejscu podania, guzek w miejscu podania

Poniżej zamieszczono listę dodatkowych działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia schizofrenii paliperydonem podawanym doustnie:

**Klasyfikacja układów i narządów**

**Działanie niepożądane leku**

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

*Często:* zapalenie nosa i gardła  
*Niezbyt często:* zakażenie dróg moczowych, nieżyt nosa

Zaburzenia układu immunologicznego

*Rzadko:* reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia psychiczne

*Niezbyt często:* zaburzenia snu



**Klasyfikacja układów i narządów**                      **Działanie niepożądane leku**

Zaburzenia układu nerwowego	<i>Rzadko:</i> przemijający napadniedokrwienny, napad padaczkowy duży
Zaburzenia serca	<i>Niezbyt często:</i> niemiaryowość zatokowa <i>Rzadko:</i> blok lewej odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego,
Zaburzenia naczyniowe	<i>Niezbyt często:</i> niedociśnienie <i>Rzadko:</i> niedokrwienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Często:</i> kaszel, ból gardła/krtani, niedrożność nosa <i>Nieznana:</i> zachłystowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Często:</i> niestrawność <i>Niezbyt często:</i> wzdęcia <i>Rzadko:</i> niedrożność jelita cienkiego <i>Nieznana:</i> obrzęk języka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Rzadko:</i> obrzęk naczyniowy, wysypka grudkowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Często:</i> ból stawów <i>Niezbyt często:</i> bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Niezbyt często:</i> zatrzymanie moczu <i>Rzadko:</i> nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<i>Rzadko:</i> obrzęk piersi, ból piersi, tkliwość piersi, wytrysk wsteczny <i>Nieznana:</i> priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Niezbyt często:</i> obrzęk obwodowy <i>Rzadko:</i> obrzęk

Opis wybranych działań niepożądanych

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).

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.

## Badania laboratoryjne

### Stężenie prolaktyny w osoczu

W badaniach klinicznych zaobserwowano wzrost mediany stężenia prolaktyny w surowicy u badanych obu płci przyjmujących XEPLION. Działania niepożądane mogące się wiązać z zwiększonym stężeniem prolaktyny (np. brak miesiączki, mlekotok i 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).

## **4.9 Przedawkowanie**

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.

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 niemiarowości. 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-HT<sub>2</sub> i dopaminergicznymi D<sub>2</sub>. Blokuje także receptory alfa 1-adrenergiczne i, nieznacznie słabiej, receptory H<sub>1</sub>-histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+)- i (-)-paliperydonu jest podobna pod względem jakościowym i ilościowym.

Paliperidon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi. Chociaż paliperidon 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 paliperidonu 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. Pierwszorzędownym 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 zakłócających porządek i agresywnych.

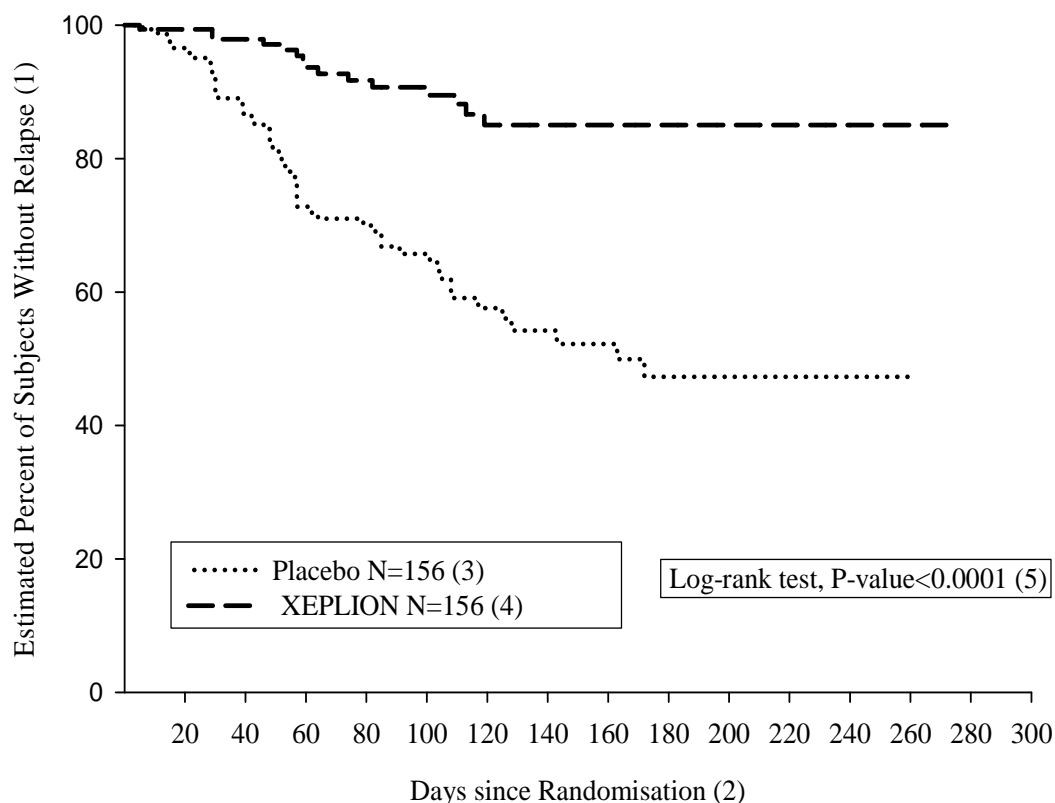
W badaniu trwającym 13 tygodni (n = 636), porównującym działanie trzech stałych dawek produktu leczniczego XEPLION (początkowe wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego 150 mg, a następnie 3 dawki podane do mięśnia pośladkowego lub naramiennego: 25 mg/4 tygodnie, 100 mg/4 tygodnie lub 150 mg/4 tygodnie) 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
<b>R092670-PSY-3007*</b>	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
<b>R092670-PSY-3003</b>	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	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	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	
<b>R092670-SCH-201</b>	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  $\leq 75$ . 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 (EMA) 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 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%.

### Biotransformacja i eliminacja

Tydzień po podaniu doustnym pojedynczej dawki 1 mg natychmiast uwalnianego  $^{14}C$ -paliperydonu 59% dawki było wydalane 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  
Wodorooortofosforan 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 i kapturkiem z bromobutyli oraz zabezpieczone igły 22G 1,5 cala (0,72 mm x 38,1 mm) i 23G 1 cal (0,64 mm x 25,4 mm).

Opakowanie zawiera:

- ampułkostrzykawkę
- 2 igły z zabezpieczeniem (22G 1,5 cala [38,1 mm x 0,72 mm] oraz 23G 1 cal [25,4 mm x 0,64 mm])

## **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**

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

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

XEPLION 75 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda ampułkostrzykawka zawiera 117 mg palmitynianu paliperydonu, stanowiącego równoważnik 75 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 neutralny (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).

Zalecana, podawana co miesiąc dawka podtrzymująca wynosi 75 mg; 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 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 paliperidonu lub rysperydonu

W momencie rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym XEPLION można przerwać podawanie stosowanego wcześniej doustnego paliperidonu lub rysperydonu. 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 zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 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 paliperidon 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 paliperidon 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. Przerwywając stosowanie produktu leczniczego XEPLION, należy wziąć pod uwagę przedłużony charakter jego uwalniania. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi innych leków przeciwpsychotycznych, należy okresowo oceniać potrzebę kontynuacji stosowania leku zwalczającego objawy pozapiramidowe (EPS).

### Pominięcie dawki

#### Unikanie pominięć dawek

Zaleca się podanie drugiej dawki początkowej produktu leczniczego XEPLION tydzień po podaniu pierwszej dawki. Aby uniknąć pominięcia dawki, pacjentom można podać drugą dawkę 2 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 miesiąca od terminu.

Jeśli opuszczono ustalony termin drugiego wstrzyknięcia produktu leczniczego XEPLION (dzień 8.  $\pm$  2 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 pośladowego 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:

7. wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego najszybciej, jak to możliwe,
8. kolejne wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego tydzień później,
9. wznowienie zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladowego 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 pośladowego 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 pośladowego 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  $\geq 50$  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.

### Inne grupy szczególne

Nie ma zaleceń dostosowywania dawki produktu leczniczego XEPLION ze względu na płeć, rasę czy palenie tytoniu.

### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego XEPLION u dzieci 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 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 służby 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  $\geq 90$  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.

### 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 przepisany 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 odstęp 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.

#### Hiperглиkemia

W badaniach klinicznych dotyczących paliperydonu zgłaszano rzadkie przypadki działań niepożądanych związanych z glukozą, takie jak zwiększone stężenie glukozy we krwi. Zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjentów z cukrzycą i pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy.

#### 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 wyższe 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 doświadczenia dotyczące rysperydonu przyjmuje się 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, arypiprazolem, 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, arypiprazol 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, które towarzyszą objawom pozapiramidowym.

## Priapizm

Donoszono o przypadkach priapizmu wywołanych przez leki przeciwpsychotyczne (do których należy rysperydon) stosowane łącznie z lekami 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 przeciwcholinergicznym lub odwodnionych.

## Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (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 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.

## Zwiększenie masy ciała

Pacjentów należy poinformować o możliwości zwiększenia masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

## Sposób podawania

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

## **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 produkty lecznicze

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 produktów leczniczych 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 wydalanej 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

Rysperydon podawany doustnie lub domięśniowo będzie w różnym stopniu metabolizowany do paliperydonu. Należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania doustnego rysperydonu lub paliperydonu z produktem leczniczym XEPLION.

### **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). Stosowanie leków przeciwpsychotycznych w ostatnim trymestrze ciąży spowodowało u noworodków długotrwałe, lecz odwracalne zaburzenia neurologiczne o charakterze pozapiramidowym. 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**

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszano następujące działania niepożądane leku: bezsenność, ból głowy, zwiększenie masy ciała, reakcje w miejscu wstrzyknięć, pobudzenie, senność, akatyzyja, nudności, zaparcia, zawroty głowy, drżenie, wymioty, infekcje górnych dróg oddechowych, biegunka i częstoskurcz. Akatyzyja była zależna od wielkości dawki.

Poniżej wymieniono wszystkie działania niepożądane zgłaszane przez uczestników badań klinicznych przyjmujących 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
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		infekcja górnych dróg oddechowych		
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne			hiperprolaktynemia	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi	hiperglikemia, hiperinsulinemia, zwiększenie apetytu, zmniejszenie apetytu, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi	
Zaburzenia psychiczne	bezsennosc	pobudzenie	koszmary senne	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	dystonia, parkinsonizm, akatyzja, dyskinezy, zaburzenia pozapiramidowe, drżenie, zawroty głowy, senność	omdlenia, drgawki, późne dyskinezy, dyzartria, hiperaktywność psychomotoryczna, zawroty głowy związane z pozycją ciała, letarg	złośliwy zespół neuroleptyczny, incydent mózgowo-naczyniowy
Zaburzenia oka			niewyraźne widzenie	rotacyjne ruchy gałek ocznych, zaburzenia ruchów gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy	
Zaburzenia serca		częstoskurcz	tachykardia zatokowa, zaburzenia przewodnictwa, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, bradykardia, zespół tachykardii postawno-ortostatycznej, kołatanie serca, wydłużenie odstępu QT w EKG, nieprawidłowy zapis EKG	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie	niedociśnienie ortostatyczne	

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku			
	Częstość			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit		wymioty, uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej/ból w nadbrzuszu, biegunka, nudności, zaparcia, ból zęba	suchość śluzówki jamy ustnej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka	pokrzywka, świąd uogólniony, świąd	wysypka polekowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle pleców, bóle kończyn	ból mięśniowy, sztywność stawów	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			ginekomastia, zaburzenia erekcji, zaburzenia seksualne, mlekotok, brak miesiączki, nieregularne miesiączki, zaburzenia miesiączkowania, opóźnienia miesiączki	wydzielina z gruczołu mlekowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		astenia, stwardnienie tkanek w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, ból w miejscu wstrzyknięcia	świąd w miejscu wstrzyknięcia	ból w miejscu podania, reakcja w miejscu podania, guzek w miejscu podania

Poniżej zamieszczono listę dodatkowych działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia schizofrenii paliperydonem podawanym doustnie:

**Klasyfikacja układów i narządów**

**Działanie niepożądane leku**

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

*Często:* zapalenie nosa i gardła  
*Niezbyt często:* zakażenie dróg moczowych, nieżyt nosa

Zaburzenia układu immunologicznego

*Rzadko:* reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia psychiczne

*Niezbyt często:* zaburzenia snu

## Klasyfikacja układów i narządów      Działanie niepożądane leku

Zaburzenia układu nerwowego	<i>Rzadko</i> : przemijający napad niedokrwienny, napad padaczkowy duży
Zaburzenia serca	<i>Niezbyt często</i> : niemierność zatokowa <i>Rzadko</i> : blok lewej odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego,
Zaburzenia naczyniowe	<i>Niezbyt często</i> : niedociśnienie <i>Rzadko</i> : niedokrwienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Często</i> : kaszel, ból gardła/krtani, niedrożność nosa <i>Nieznana</i> : zachłystowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Często</i> : niestrawność <i>Niezbyt często</i> : wzdęcia <i>Rzadko</i> : niedrożność jelita cienkiego <i>Nieznana</i> : obrzęk języka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Rzadko</i> : obrzęk naczyniowy, wysypka grudkowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Często</i> : ból stawów <i>Niezbyt często</i> : bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Niezbyt często</i> : zatrzymanie moczu <i>Rzadko</i> : nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<i>Rzadko</i> : obrzęk piersi, ból piersi, tkliwość piersi, wytrysk wsteczny <i>Nieznana</i> : priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Niezbyt często</i> : obrzęk obwodowy <i>Rzadko</i> : obrzęk

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### 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).

#### 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.

## Badania laboratoryjne

### Stężenie prolaktyny w osoczu

W badaniach klinicznych zaobserwowano wzrost mediany stężenia prolaktyny w surowicy u badanych obu płci przyjmujących XEPLION. Działania niepożądane mogące się wiązać z zwiększonym stężeniem prolaktyny (np. brak miesiączki, mlekotok i 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).

## **4.9 Przedawkowanie**

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.

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-HT<sub>2</sub> i dopaminergicznymi D<sub>2</sub>. Blokuje także receptory alfa 1-adrenergiczne i, nieznacznie słabiej, receptory H<sub>1</sub>-histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+)- i (-)-paliperydonu jest podobna pod względem jakościowym i ilościowym.

Paliperidon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi. Chociaż paliperidon 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 paliperidonu 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. Pierwszorzędownym 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 zakłócających porządek i agresywnych.

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.

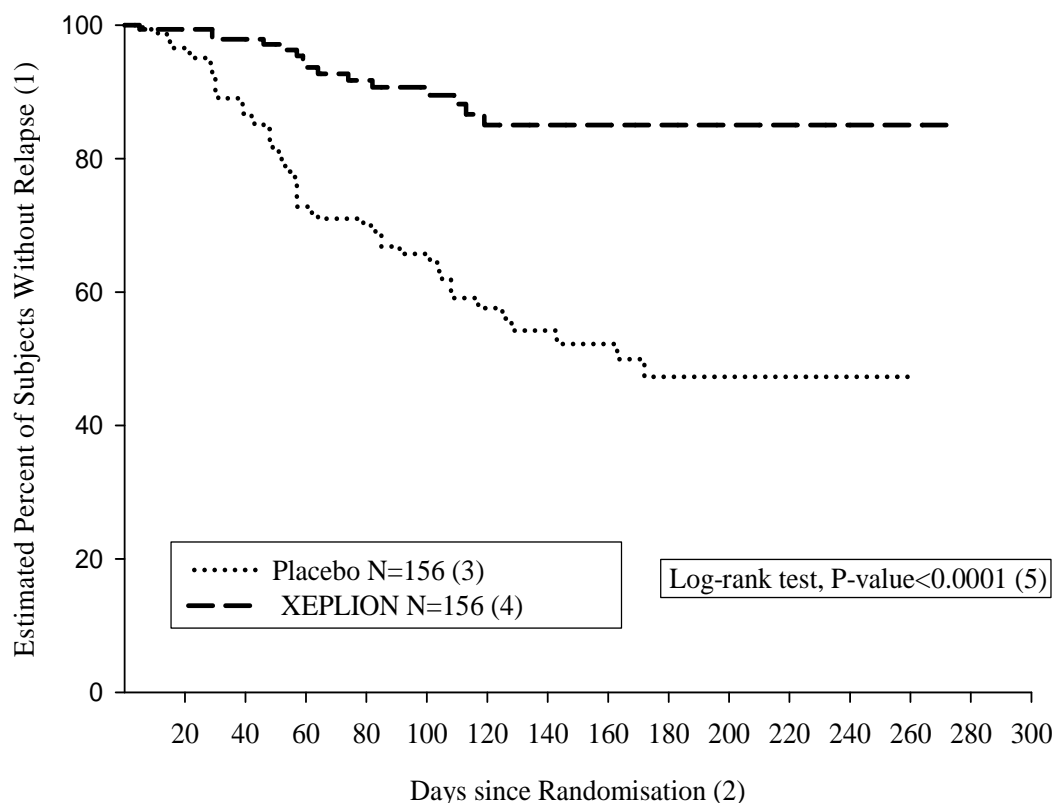
Inne badania dostarczyły statystycznie istotnych wyników przemawiających na korzyść produktu leczniczego XEPLION, oprócz dawki 50 mg w jednym badaniu (patrz tabela poniżej).

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
<b>R092670-PSY-3007*</b>	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
<b>R092670-PSY-3003</b>	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	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	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	
<b>R092670-SCH-201</b>	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  $\leq 75$ . 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 (EMA) 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 pośladowego. 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%.

### Biotransformacja i eliminacja

Tydzień po podaniu doustnym pojedynczej dawki 1 mg natychmiast uwalnianego <sup>14</sup>C-paliperydonu 59% dawki było wydalane 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  
Wodorooortofosforan 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 i kapturkiem z bromobutyli oraz zabezpieczone igły 22G 1,5 cala (0,72 mm x 38,1 mm) i 23G 1 cal (0,64 mm x 25,4 mm).

Opakowanie zawiera:

- ampułkostrzykawkę
- 2 igły z zabezpieczeniem (22G 1,5 cala [38,1 mm x 0,72 mm] oraz 23G 1 cal [25,4 mm x 0,64 mm])

## **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**

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

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

XEPLION 100 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

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 neutralny (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).

Zalecana, podawana co miesiąc dawka podtrzymująca wynosi 75 mg; 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 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 paliperidonu lub rysperydonu

W momencie rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym XEPLION można przerwać podawanie stosowanego wcześniej doustnego paliperidonu lub rysperydonu. 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 zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 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 paliperidon 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 paliperidon 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. Przerwywając stosowanie produktu leczniczego XEPLION, należy wziąć pod uwagę przedłużony charakter jego uwalniania. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi innych leków przeciwpsychotycznych, należy okresowo oceniać potrzebę kontynuacji stosowania leku zwalczającego objawy pozapiramidowe (EPS).

### Pominięcie dawki

#### Unikanie pominięć dawek

Zaleca się podanie drugiej dawki początkowej produktu leczniczego XEPLION tydzień po podaniu pierwszej dawki. Aby uniknąć pominięcia dawki, pacjentom można podać drugą dawkę 2 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 miesiąca od terminu.

Jeśli opuszczono ustalony termin drugiego wstrzyknięcia produktu leczniczego XEPLION (dzień 8.  $\pm$  2 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 pośladowego 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:

10. wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego najszybciej, jak to możliwe,
11. kolejne wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego tydzień później,
12. wznowienie zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladowego 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 pośladowego 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 pośladowego 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  $\geq 50$  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 paliperidonu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie badano skutków przyjmowania paliperidonu przez pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego zaleca się ostrożność w przypadku leczenia tych pacjentów.

### Inne grupy szczególne

Nie ma zaleceń dostosowywania dawki produktu leczniczego XEPLION ze względu na płeć, rasę czy palenie tytoniu.

### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego XEPLION u dzieci 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 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 służby 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  $\geq 90$  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.

### 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 odstęp 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.

#### Hiperглиkemia

W badaniach klinicznych dotyczących paliperydonu zgłaszano rzadkie przypadki działań niepożądanych związanych z glukozą, takie jak zwiększone stężenie glukozy we krwi. Zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjentów z cukrzycą i pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy.

#### 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 wyższe 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 doświadczenia dotyczące rysperydonu przyjmuje się 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, arypiprazolem, 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, arypiprazol 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, które towarzyszą objawom pozapiramidowym.

## Priapizm

Donoszono o przypadkach priapizmu wywołanych przez leki przeciwpsychotyczne (do których należy rysperydon) stosowane łącznie z lekami 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.

## Żylna 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.

## Zwiększenie masy ciała

Pacjentów należy poinformować o możliwości zwiększenia masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

## Sposób podawania

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

## **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 produkty lecznicze

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 produktów leczniczych 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 karbamazepiną aktywności glikoproteiny P (P-gp) znajdującej się w nerkach. Niewielkie zmniejszenie ilości substancji czynnej wydalanej 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

Rysperydon podawany doustnie lub domięśniowo będzie w różnym stopniu metabolizowany do paliperydonu. Należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania doustnego rysperydonu lub paliperydonu z produktem leczniczym XEPLION.

### **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). Stosowanie leków przeciwpsychotycznych w ostatnim trymestrze ciąży spowodowało u noworodków długotrwałe, lecz odwracalne zaburzenia neurologiczne o charakterze pozapiramidowym. 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**

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszano następujące działania niepożądane leku: bezsenność, ból głowy, zwiększenie masy ciała, reakcje w miejscu wstrzyknięć, pobudzenie, senność, akatyzyja, nudności, zaparcia, zawroty głowy, drżenie, wymioty, infekcje górnych dróg oddechowych, biegunka i częstoskurcz. Akatyzyja była zależna od wielkości dawki.

Poniżej wymieniono wszystkie działania niepożądane zgłaszane przez uczestników badań klinicznych przyjmujących 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
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		infekcja górnych dróg oddechowych		
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne			hiperprolaktynemia	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi	hiperglikemia, hiperinsulinemia, zwiększenie apetytu, zmniejszenie apetytu, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi	
Zaburzenia psychiczne	bezsennosc	pobudzenie	koszmary senne	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	dystonia, parkinsonizm, akatyzja, dyskinezy, zaburzenia pozapiramidowe, drżenie, zawroty głowy, senność	omdlenia, drgawki, późne dyskinezy, dyzartria, hiperaktywność psychomotoryczna, zawroty głowy związane z pozycją ciała, letarg	złośliwy zespół neuroleptyczny, incydent mózgowo-naczyniowy
Zaburzenia oka			niewyraźne widzenie	rotacyjne ruchy gałek ocznych, zaburzenia ruchów gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy	
Zaburzenia serca		częstoskurcz	tachykardia zatokowa, zaburzenia przewodnictwa, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, bradykardia, zespół tachykardii postawno-ortostatycznej, kołatanie serca, wydłużenie odstępu QT w EKG, nieprawidłowy zapis EKG	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie	niedociśnienie ortostatyczne	

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku			
	Częstość			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit		wymioty, uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej/ból w nadbrzuszu, biegunka, nudności, zaparcia, ból zęba	suchość śluzówki jamy ustnej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka	pokrzywka, świąd uogólniony, świąd	wysypka polekowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle pleców, bóle kończyn	ból mięśniowy, sztywność stawów	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			ginekomastia, zaburzenia erekcji, zaburzenia seksualne, mlekotok, brak miesiączki, nieregularne miesiączki, zaburzenia miesiączkowania, opóźnienia miesiączki	wydzielina z gruczołu mlekowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		astenia, stwardnienie tkanek w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, ból w miejscu wstrzyknięcia	świąd w miejscu wstrzyknięcia	ból w miejscu podania, reakcja w miejscu podania, guzek w miejscu podania

Poniżej zamieszczono listę dodatkowych działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia schizofrenii paliperydonem podawanym doustnie:

**Klasyfikacja układów i narządów**

**Działanie niepożądane leku**

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

*Często:* zapalenie nosa i gardła  
*Niezbyt często:* zakażenie dróg moczowych, nieżyt nosa

Zaburzenia układu immunologicznego

*Rzadko:* reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia psychiczne

*Niezbyt często:* zaburzenia snu



**Klasyfikacja układów i narządów****Działanie niepożądane leku**

Zaburzenia układu nerwowego	<i>Rzadko:</i> przemijający napad niedokrwienny, napad padaczkowy duży
Zaburzenia serca	<i>Niezbyt często:</i> niemiaryowość zatokowa <i>Rzadko:</i> blok lewej odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego,
Zaburzenia naczyniowe	<i>Niezbyt często:</i> niedociśnienie <i>Rzadko:</i> niedokrwienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Często:</i> kaszel, ból gardła/krtani, niedrożność nosa <i>Nieznana:</i> zachłystowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Często:</i> niestrawność <i>Niezbyt często:</i> wzdęcia <i>Rzadko:</i> niedrożność jelita cienkiego <i>Nieznana:</i> obrzęk języka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Rzadko:</i> obrzęk naczyniowy, wysypka grudkowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Często:</i> ból stawów <i>Niezbyt często:</i> bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Niezbyt często:</i> zatrzymanie moczu <i>Rzadko:</i> nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<i>Rzadko:</i> obrzęk piersi, ból piersi, tkliwość piersi, wytrysk wsteczny <i>Nieznana:</i> priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Niezbyt często:</i> obrzęk obwodowy <i>Rzadko:</i> obrzęk

**Opis wybranych działań niepożądanych****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).

**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.

## Badania laboratoryjne

### Stężenie prolaktyny w osoczu

W badaniach klinicznych zaobserwowano wzrost mediany stężenia prolaktyny w surowicy u badanych obu płci przyjmujących XEPLION. Działania niepożądane mogące się wiązać z zwiększonym stężeniem prolaktyny (np. brak miesiączki, mlekotok i 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).

## **4.9 Przedawkowanie**

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.

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-HT<sub>2</sub> i dopaminergicznymi D<sub>2</sub>. Blokuje także receptory alfa 1-adrenergiczne i, nieznacznie słabiej, receptory H<sub>1</sub>-histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+)- i (-)-paliperydonu jest podobna pod względem jakościowym i ilościowym.

Paliperidon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi. Chociaż paliperidon 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 paliperidonu 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. Pierwszorzędownym 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 klinicyistów, 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 zakłócających porządek i agresywnych.

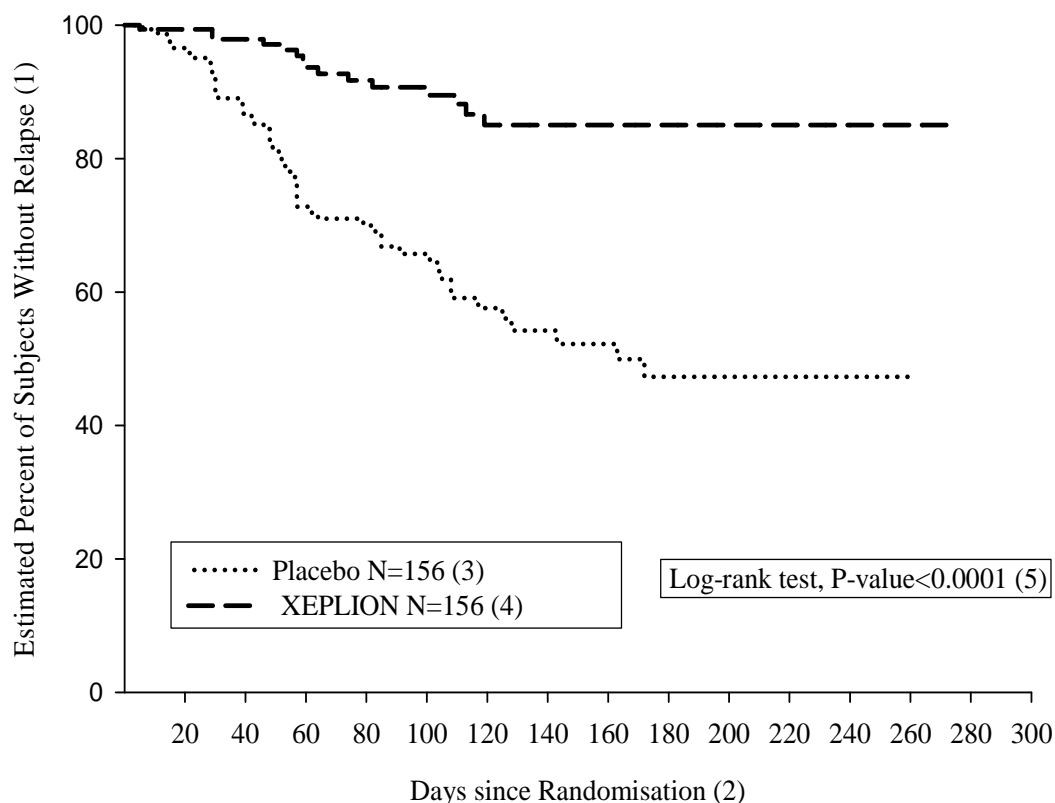
W badaniu trwającym 13 tygodni (n = 636), porównującym działanie trzech stałych dawek produktu leczniczego XEPLION (początkowe wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego 150 mg, a następnie 3 dawki podane do mięśnia pośladkowego lub naramiennego: 25 mg/4 tygodnie, 100 mg/4 tygodnie lub 150 mg/4 tygodnie) 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
<b>R092670-PSY-3007*</b>	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
<b>R092670-PSY-3003</b>	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	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	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	
<b>R092670-SCH-201</b>	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  $\leq 75$ . 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 (EMA) uchyla 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 pośladowego. 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%.

### Biotransformacja i eliminacja

Tydzień po podaniu doustnym pojedynczej dawki 1 mg natychmiast uwalnianego  $^{14}C$ -paliperydonu 59% dawki było wydalane 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  
Wodorooortofosforan 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 i kapturkiem z bromobutyli oraz zabezpieczone igły 22G 1,5 cala (0,72 mm x 38,1 mm) i 23G 1 cal (0,64 mm x 25,4 mm).

Opakowanie zawiera:

- ampułkostrzykawkę
- 2 igły z zabezpieczeniem (22G 1,5 cala [38,1 mm x 0,72 mm] oraz 23G 1 cal [25,4 mm x 0,64 mm])

## **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**

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

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

XEPLION 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

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 neutralny (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).

Zalecana, podawana co miesiąc dawka podtrzymująca wynosi 75 mg; 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 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 paliperidonu lub rysperydonu

W momencie rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym XEPLION można przerwać podawanie stosowanego wcześniej doustnego paliperidonu lub rysperydonu. 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 zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 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 paliperidon 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 paliperidon 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. Przerwywając stosowanie produktu leczniczego XEPLION, należy wziąć pod uwagę przedłużony charakter jego uwalniania. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi innych leków przeciwpsychotycznych, należy okresowo oceniać potrzebę kontynuacji stosowania leku zwalczającego objawy pozapiramidowe (EPS).

### Pominięcie dawki

#### Unikanie pominięć dawek

Zaleca się podanie drugiej dawki początkowej produktu leczniczego XEPLION tydzień po podaniu pierwszej dawki. Aby uniknąć pominięcia dawki, pacjentom można podać drugą dawkę 2 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 miesiąca od terminu.

Jeśli opuszczono ustalony termin drugiego wstrzyknięcia produktu leczniczego XEPLION (dzień 8.  $\pm$  2 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 pośladowego 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:

13. wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego najszybciej, jak to możliwe,
14. kolejne wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego tydzień później,
15. wznowienie zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladowego 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 pośladowego 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 pośladowego 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  $\geq 50$  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 paliperidonu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie badano skutków przyjmowania paliperidonu przez pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego zaleca się ostrożność w przypadku leczenia tych pacjentów.

### Inne grupy szczególne

Nie ma zaleceń dostosowywania dawki produktu leczniczego XEPLION ze względu na płeć, rasę czy palenie tytoniu.

### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego XEPLION u dzieci 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 comiesięcznej 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 służby 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  $\geq 90$  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.

### 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 odstęp 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.

#### Hiperглиkemia

W badaniach klinicznych dotyczących paliperydonu zgłaszano rzadkie przypadki działań niepożądanych związanych z glukozą, takie jak zwiększone stężenie glukozy we krwi. Zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjentów z cukrzycą i pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy.

#### 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 wyższe 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 doświadczenia dotyczące rysperydonu przyjmuje się 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, arypiprazolem, 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, arypiprazol 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, które towarzyszą objawom pozapiramidowym.

## Priapizm

Donoszono o przypadkach priapizmu wywołanych przez leki przeciwpsychotyczne (do których należy rysperydon) stosowane łącznie z lekami 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.

## Żylna 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.

## Zwiększenie masy ciała

Pacjentów należy poinformować o możliwości zwiększenia masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

## Sposób podawania

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

## **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 produkty lecznicze

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 produktów leczniczych 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 wydalanej 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

Rysperydon podawany doustnie lub domięśniowo będzie w różnym stopniu metabolizowany do paliperydonu. Należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania doustnego rysperydonu lub paliperydonu z produktem leczniczym XEPLION.

### **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). Stosowanie leków przeciwpsychotycznych w ostatnim trymestrze ciąży spowodowało u noworodków długotrwałe, lecz odwracalne zaburzenia neurologiczne o charakterze pozapiramidowym. 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**

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszano następujące działania niepożądane leku: bezsenność, ból głowy, zwiększenie masy ciała, reakcje w miejscu wstrzyknięć, pobudzenie, senność, akatyzyja, nudności, zaparcia, zawroty głowy, drżenie, wymioty, infekcje górnych dróg oddechowych, biegunka i częstoskurcz. Akatyzyja była zależna od wielkości dawki.

Poniżej wymieniono wszystkie działania niepożądane zgłaszane przez uczestników badań klinicznych przyjmujących 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
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		infekcja górnych dróg oddechowych		
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne			hiperprolaktynemia	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi	hiperglikemia, hiperinsulinemia, zwiększenie apetytu, zmniejszenie apetytu, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi	
Zaburzenia psychiczne	bezsennosc	pobudzenie	koszmary senne	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	dystonia, parkinsonizm, akatyzja, dyskinezy, zaburzenia pozapiramidowe, drżenie, zawroty głowy, senność	omdlenia, drgawki, późne dyskinezy, dyzartria, hiperaktywność psychomotoryczna, zawroty głowy związane z pozycją ciała, letarg	złośliwy zespół neuroleptyczny, incydent mózgowo-naczyniowy
Zaburzenia oka			niewyraźne widzenie	rotacyjne ruchy gałek ocznych, zaburzenia ruchów gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy	
Zaburzenia serca		częstoskurcz	tachykardia zatokowa, zaburzenia przewodnictwa, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, bradykardia, zespół tachykardii postawno-ortostatycznej, kołatanie serca, wydłużenie odstępu QT w EKG, nieprawidłowy zapis EKG	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie	niedociśnienie ortostatyczne	

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku			
	Częstość			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit		wymioty, uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej/ból w nadbrzuszu, biegunka, nudności, zaparcia, ból zęba	suchość śluzówki jamy ustnej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka	pokrzywka, świąd uogólniony, świąd	wysypka polekowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle pleców, bóle kończyn	ból mięśniowy, sztywność stawów	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			ginekomastia, zaburzenia erekcji, zaburzenia seksualne, mlekotok, brak miesiączki, nieregularne miesiączki, zaburzenia miesiączkowania, opóźnienia miesiączki	wydzielina z gruczołu mlekowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		astenia, stwardnienie tkanek w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, ból w miejscu wstrzyknięcia	świąd w miejscu wstrzyknięcia	ból w miejscu podania, reakcja w miejscu podania, guzek w miejscu podania

Poniżej zamieszczono listę dodatkowych działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia schizofrenii paliperydonem podawanym doustnie:

**Klasyfikacja układów i narządów**

**Działanie niepożądane leku**

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

*Często:* zapalenie nosa i gardła  
*Niezbyt często:* zakażenie dróg moczowych, nieżyt nosa

Zaburzenia układu immunologicznego

*Rzadko:* reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia psychiczne

*Niezbyt często:* zaburzenia snu

**Klasyfikacja układów i narządów****Działanie niepożądane leku**

Zaburzenia układu nerwowego	<i>Rzadko</i> : przemijający napad niedokrwienny, napad padaczkowy duży
Zaburzenia serca	<i>Niezbyt często</i> : niemierność zatokowa <i>Rzadko</i> : blok lewej odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego,
Zaburzenia naczyniowe	<i>Niezbyt często</i> : niedociśnienie <i>Rzadko</i> : niedokrwienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Często</i> : kaszel, ból gardła/krtani, niedrożność nosa <i>Nieznana</i> : zachłystowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Często</i> : niestrawność <i>Niezbyt często</i> : wzdęcia <i>Rzadko</i> : niedrożność jelita cienkiego <i>Nieznana</i> : obrzęk języka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Rzadko</i> : obrzęk naczyniowy, wysypka grudkowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Często</i> : ból stawów <i>Niezbyt często</i> : bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Niezbyt często</i> : zatrzymanie moczu <i>Rzadko</i> : nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<i>Rzadko</i> : obrzęk piersi, ból piersi, tkliwość piersi, wytrysk wsteczny <i>Nieznana</i> : priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Niezbyt często</i> : obrzęk obwodowy <i>Rzadko</i> : obrzęk

**Opis wybranych działań niepożądanych****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).

**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.

## Badania laboratoryjne

### Stężenie prolaktyny w osoczu

W badaniach klinicznych zaobserwowano wzrost mediany stężenia prolaktyny w surowicy u badanych obu płci przyjmujących XEPLION. Działania niepożądane mogące się wiązać z zwiększonym stężeniem prolaktyny (np. brak miesiączki, mlekotok i 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).

## **4.9 Przedawkowanie**

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.

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-HT<sub>2</sub> i dopaminergicznymi D<sub>2</sub>. Blokuje także receptory alfa 1-adrenergiczne i, nieznacznie słabiej, receptory H<sub>1</sub>-histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+)- i (-)-paliperydonu jest podobna pod względem jakościowym i ilościowym.

Paliperidon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi. Chociaż paliperidon 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 paliperidonu 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. Pierwszorzędownym 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 klinicyстів, 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 zakłócających porządek i agresywnych.

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.

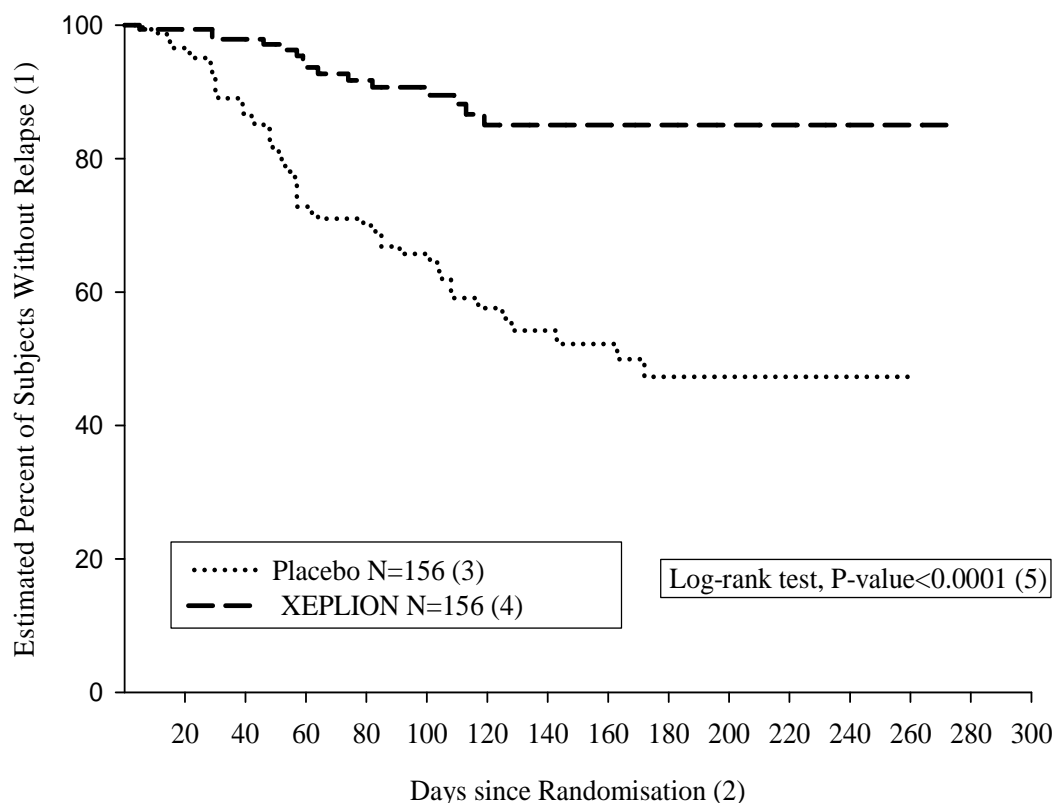
Inne badania dostarczyły statystycznie istotnych wyników przemawiających na korzyść produktu leczniczego XEPLION, oprócz dawki 50 mg w jednym badaniu (patrz tabela poniżej).

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
<b>R092670-PSY-3007*</b>	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
<b>R092670-PSY-3003</b>	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	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	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	
<b>R092670-SCH-201</b>	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  $\leq 75$ . 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 (EMA) uchyla 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 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%.

### Biotransformacja i eliminacja

Tydzień po podaniu doustnym pojedynczej dawki 1 mg natychmiast uwalnianego <sup>14</sup>C-paliperydonu 59% dawki było wydalane 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  
Wodorooortofosforan 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 i kapturkiem z bromobutyli oraz zabezpieczone igły 22G 1,5 cala (0,72 mm x 38,1 mm) i 23G 1 cal (0,64 mm x 25,4 mm).

Opakowanie zawiera:

- ampułkostrzykawkę
- 2 igły z zabezpieczeniem (22G 1,5 cala [38,1 mm x 0,72 mm] oraz 23G 1 cal [25,4 mm x 0,64 mm])

## **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**

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

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Opakowanie do rozpoczęcia leczenia zawiera:

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 neutralny (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).

Zalecana, podawana co miesiąc dawka podtrzymująca wynosi 75 mg; u niektórych pacjentów korzystne może być stosowanie mniejszej lub większej dawki w zalecany zakres 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 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 paliperidonu lub rysperydonu

W momencie rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym XEPLION można przerwać podawanie stosowanego wcześniej doustnego paliperidonu lub rysperydonu. 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 zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 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 paliperidon 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 paliperidon 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. Przerwywając stosowanie produktu leczniczego XEPLION, należy wziąć pod uwagę przedłużony charakter jego uwalniania. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi innych leków przeciwpsychotycznych, należy okresowo oceniać potrzebę kontynuacji stosowania leku zwalczającego objawy pozapiramidowe (EPS).

### Pominięcie dawki

#### Unikanie pominięć dawek

Zaleca się podanie drugiej dawki początkowej produktu leczniczego XEPLION tydzień po podaniu pierwszej dawki. Aby uniknąć pominięcia dawki, pacjentom można podać drugą dawkę 2 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 miesiąca od terminu.

Jeśli opuszczono ustalony termin drugiego wstrzyknięcia produktu leczniczego XEPLION (dzień 8.  $\pm$  2 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 pośladowego 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:

16. wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego najszybciej, jak to możliwe,
17. kolejne wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego tydzień później,
18. wznowienie zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladowego 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 pośladowego 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 pośladowego 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  $\geq 50$  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.

### Inne grupy szczególne

Nie ma zaleceń dostosowywania dawki produktu leczniczego XEPLION ze względu na płeć, rasę czy palenie tytoniu.

### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego XEPLION u dzieci 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 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 służby 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  $\geq 90$  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.

### 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 odstęp 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.

#### Hiperglykemia

W badaniach klinicznych dotyczących paliperydonu zgłaszano rzadkie przypadki działań niepożądanych związanych z glukozą, takie jak zwiększone stężenie glukozy we krwi. Zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjentów z cukrzycą i pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy.

#### 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 wyższe 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 doświadczenia dotyczące rysperydonu przyjmuje się 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, arypiprazolem, 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, arypiprazol 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, które towarzyszą objawom pozapiramidowym.

## Priapizm

Donoszono o przypadkach priapizmu wywołanych przez leki przeciwpsychotyczne (do których należy rysperydon) stosowane łącznie z lekami 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 przeciwcholinergicznym lub odwodnionych.

## Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (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 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.

## Zwiększenie masy ciała

Pacjentów należy poinformować o możliwości zwiększenia masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

## Sposób podawania

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

## **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 produkty lecznicze

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 produktów leczniczych 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 wydalanej 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

Rysperydon podawany doustnie lub domięśniowo będzie w różnym stopniu metabolizowany do paliperydonu. Należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania doustnego rysperydonu lub paliperydonu z produktem leczniczym XEPLION.

### **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). Stosowanie leków przeciwpsychotycznych w ostatnim trymestrze ciąży spowodowało u noworodków długotrwałe, lecz odwracalne zaburzenia neurologiczne o charakterze pozapiramidowym. 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**

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszano następujące działania niepożądane leku: bezsenność, ból głowy, zwiększenie masy ciała, reakcje w miejscu wstrzyknięć, pobudzenie, senność, akatyzja, nudności, zaparcia, zawroty głowy, drżenie, wymioty, infekcje górnych dróg oddechowych, biegunka i częstoskurcz. Akatyzja była zależna od wielkości dawki.

Poniżej wymieniono wszystkie działania niepożądane zgłaszane przez uczestników badań klinicznych przyjmujących 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
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		infekcja górnych dróg oddechowych		
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne			hiperprolaktynemia	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi	hiperglikemia, hiperinsulinemia, zwiększenie apetytu, zmniejszenie apetytu, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi	
Zaburzenia psychiczne	bezsennosc	pobudzenie	koszmary senne	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	dystonia, parkinsonizm, akatyzja, dyskinezy, zaburzenia pozapiramidowe, drżenie, zawroty głowy, senność	omdlenia, drgawki, późne dyskinezy, dyzartria, hiperaktywność psychomotoryczna, zawroty głowy związane z pozycją ciała, letarg	złośliwy zespół neuroleptyczny, incydent mózgowo-naczyniowy
Zaburzenia oka			niewyraźne widzenie	rotacyjne ruchy gałek ocznych, zaburzenia ruchów gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy	
Zaburzenia serca		częstoskurcz	tachykardia zatokowa, zaburzenia przewodnictwa, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, bradykardia, zespół tachykardii postawno-ortostatycznej, kołatanie serca, wydłużenie odstępu QT w EKG, nieprawidłowy zapis EKG	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie	niedociśnienie ortostatyczne	

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku			
	Częstość			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit		wymioty, uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej/ból w nadbrzuszu, biegunka, nudności, zaparcia, ból zęba	suchość śluzówki jamy ustnej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka	pokrzywka, świąd uogólniony, świąd	wysypka polekowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle pleców, bóle kończyn	ból mięśniowy, sztywność stawów	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			ginekomastia, zaburzenia erekcji, zaburzenia seksualne, mlekotok, brak miesiączki, nieregularne miesiączki, zaburzenia miesiączkowania, opóźnienia miesiączki	wydzielina z gruczołu mlekowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		astenia, stwardnienie tkanek w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, ból w miejscu wstrzyknięcia	świąd w miejscu wstrzyknięcia	ból w miejscu podania, reakcja w miejscu podania, guzek w miejscu podania

Poniżej zamieszczono listę dodatkowych działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia schizofrenii paliperydonem podawanym doustnie:

**Klasyfikacja układów i narządów**

**Działanie niepożądane leku**

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

*Często:* zapalenie nosa i gardła  
*Niezbyt często:* zakażenie dróg moczowych, nieżyt nosa

Zaburzenia układu immunologicznego

*Rzadko:* reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia psychiczne

*Niezbyt często:* zaburzenia snu



**Klasyfikacja układów i narządów****Działanie niepożądane leku**

Zaburzenia układu nerwowego	<i>Rzadko</i> : przemijający napad niedokrwienny, napad padaczkowy duży
Zaburzenia serca	<i>Niezbyt często</i> : niemierność zatokowa <i>Rzadko</i> : blok lewej odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego,
Zaburzenia naczyniowe	<i>Niezbyt często</i> : niedociśnienie <i>Rzadko</i> : niedokrwienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Często</i> : kaszel, ból gardła/krtani, niedrożność nosa <i>Nieznana</i> : zachłystowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Często</i> : niestrawność <i>Niezbyt często</i> : wzdęcia <i>Rzadko</i> : niedrożność jelita cienkiego <i>Nieznana</i> : obrzęk języka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Rzadko</i> : obrzęk naczyniowy, wysypka grudkowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Często</i> : ból stawów <i>Niezbyt często</i> : bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Niezbyt często</i> : zatrzymanie moczu <i>Rzadko</i> : nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<i>Rzadko</i> : obrzęk piersi, ból piersi, tkliwość piersi, wytrysk wsteczny <i>Nieznana</i> : priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Niezbyt często</i> : obrzęk obwodowy <i>Rzadko</i> : obrzęk

**Opis wybranych działań niepożądanych****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).

**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.

## Badania laboratoryjne

### Stężenie prolaktyny w osoczu

W badaniach klinicznych zaobserwowano wzrost mediany stężenia prolaktyny w surowicy u badanych obu płci przyjmujących XEPLION. Działania niepożądane mogące się wiązać z zwiększonym stężeniem prolaktyny (np. brak miesiączki, mlekotok i 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).

## **4.9 Przedawkowanie**

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.

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 serotonergicznymi 5-HT<sub>2</sub> i dopaminergicznymi D<sub>2</sub>. Blokuje także receptory alfa 1-adrenergiczne i, nieznacznie słabiej, receptory H<sub>1</sub>-histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+)- i (-)-paliperydonu jest podobna pod względem jakościowym i ilościowym.

Paliperidon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi. Chociaż paliperidon 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 paliperidonu 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. Pierwszorzędownym 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 zakłócających porządek i agresywnych.

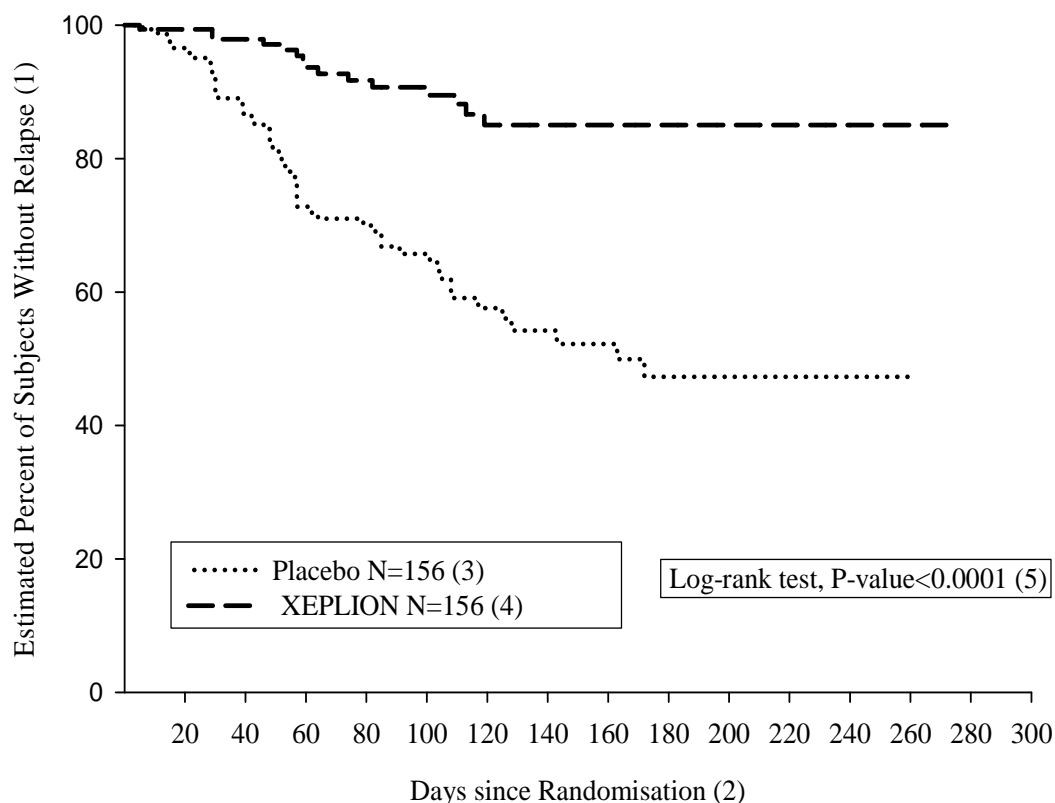
W badaniu trwającym 13 tygodni (n = 636), porównującym działanie trzech stałych dawek produktu leczniczego XEPLION (początkowe wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego 150 mg, a następnie 3 dawki podane do mięśnia pośladkowego lub naramiennego: 25 mg/4 tygodnie, 100 mg/4 tygodnie lub 150 mg/4 tygodnie) 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
<b>R092670-PSY-3007*</b>	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
<b>R092670-PSY-3003</b>	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	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	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	
<b>R092670-SCH-201</b>	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  $\leq 75$ . 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 (EMA) uchyla 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 pośladowego. 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%.

### Biotransformacja i eliminacja

Tydzień po podaniu doustnym pojedynczej dawki 1 mg natychmiast uwalnianego  $^{14}C$ -paliperydonu 59% dawki było wydalane 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  
Wodorooortofosforan 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**

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

Opakowanie zawiera:

- ampułkostrzykawkę
- 2 igły z zabezpieczeniem (22G 1,5 cala [38,1 mm x 0,72 mm] oraz 23G 1 cal [25,4 mm x 0,64 mm])

Opakowanie do rozpoczęcia leczenia:

Każde opakowanie 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**

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

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

### • KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

### • WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

### • INNE WARUNKI

#### System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w Module 1.8.1 pozwolenia nadopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

#### Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 1.3 Planu Zarządzania Ryzykiem (*RMP, ang. Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (*CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytocznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z następnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie EMA.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKA KARTONOWE**

#### **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.

Zawartość opakowania:

- 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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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/0/00/000/000

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xep lion 25 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**AMPULKOSTRZYKAWKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

XEPLION 25 mg, zawiesina do wstrzykiwań  
Paliperidon  
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 KARTONOWE****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.

Zawartość opakowania:

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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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/0/00/000/000

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xep lion 50 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**AMPULKOSTRZYKAWKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

XEPLION 50 mg, zawiesina do wstrzykiwań  
Paliperidon  
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 KARTONOWE****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.

Zawartość opakowania:  
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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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/0/00/000/000

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**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  
Paliperidon  
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 KARTONOWE****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 .  
Zawartość opakowania:  
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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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/0/00/000/000

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xep lion 100 mg



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**AMPULKOSTRZYKAWKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

XEPLION 100 mg, zawiesina do wstrzykiwań.  
Paliperidon  
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 KARTONOWE****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.  
Zawartość opakowania:  
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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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/0/00/000/000

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xep lion 150 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**AMPULKOSTRZYKAWKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

XEPLION 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań.  
Paliperidon  
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 POŁEM)**

**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 do 2-tygodniowego schematu leczenia:  
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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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/0/00/000/000

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xepion 150 mg  
xepion 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.  
Paliperidon

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

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

### **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 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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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/0/00/000/000

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xeplion 150 mg



## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKA KARTONOWE (AMPULKOSTRZYKAWKA 150 mg , SKŁADNIK  
OPAKOWANIA DO ROZPOCZĘCIA LECZENIA - BEZ NIEBIESKIEGO POLA)**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

XEPLION 100 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.  
Paliperidon

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

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

### **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 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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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/0/00/000/000

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xep lion 100 mg

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### XEPLION 25 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Paliperydon

#### Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

#### 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. Inne informacje

### 1. CO TO JEST LEK XEPLION I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

XEPLION 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 ich objawy psychiatryczne 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 występuje. 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.

### 2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU XEPLION

#### Kiedy nie stosować leku XEPLION

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na paliperydon lub którykolwiek z pozostałych składników leku XEPLION.
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na inny lek przeciwpsychotyczny, w tym rysperydon.

#### Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując XEPLION

Nie zbadano stosowania leku XEPLION 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).

Leku XEPLION nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.

Wszystkie leki wykazują działania niepożądane. Niektóre działania niepożądane leku XEPLION mogą powodować pogorszenie objawów innych stanów medycznych. Z tego powodu w trakcie leczenia

lekiem XEPLION 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 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 choruje na padaczkę.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono osłabienie czynności nerek.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono osłabienie czynności wątroby.
- Jeśli u pacjenta występuje przedłużona i (lub) bolesna erekcja.
- Jeśli u pacjenta występuje problem z regulacją temperatury ciała lub przegrzewanie organizmu.
- Jeśli w 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.

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

#### **Stosowanie innych leków**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ze względu na to, że XEPLION działa przede wszystkim w mózgu, oddziaływanie z innymi lekami (lub alkoholem), które działają w mózgu, może spowodować nasilenie objawów niepożądanych, takich jak senność, lub innych oddziaływań na mózg.

Lek XEPLION może powodować obniżenie ciśnienia tętniczego, należy zatem zachować ostrożność, stosując XEPLION jednocześnie z innymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi.

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

Palmitynian paliperydonu 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, palmitynian paliperydonu 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 sądzi, że mogła zajść w ciążę, powinna poinformować o tym lekarza. Nie należy stosować leku XEPLION podczas ciąży, chyba że zostało to omówione z lekarzem. XEPLION może przeniknąć z organizmu matki do dziecka wraz z mlekiem z piersi i zaszkodzić dziecku. Dlatego podczas stosowania leku XEPLION nie należy karmić piersią.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Podczas leczenia lekiem XEPLION 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 obsługiwanie maszyn.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku XEPLION**

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 25 mg, czyli jest w zasadzie produktem „niezawierającym sodu”.

## **3. JAK STOSOWAĆ LEK XEPLION**

Lek XEPLION 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. XEPLION będzie podawany w postaci zastrzyku domięśniowego w górną część ramienia lub pośladek. Pierwszy (150 mg) i drugi (100 mg) zastrzyk palmitynianu paliperydonu zostaną wykonane z około 1 tygodniowym odstępem. Następnie będzie wykonywany zastrzyk (w dawce z zakresu od 25 mg do 150 mg) raz w miesiącu. W zależności od występujących u pacjenta objawów lekarz może zwiększyć lub zmniejszyć podawaną dawkę leku o jeden poziom podczas zaplanowanego, comiesięcznego zastrzyku.

### **Zaburzenia czynności nerek**

Jeśli pacjent ma łagodne zaburzenia czynności nerek, lekarz może zmniejszyć dawkę. Nie należy stosować leku XEPLION w przypadku umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności nerek.

### **Pacjenci w podeszłym wieku**

U pacjentów w podeszłym wieku z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek lekarz może zmniejszyć dawkę leku.

### **Zaburzenia czynności wątroby**

Należy zachować ostrożność, stosując XEPLION u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### **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 zadecyduje 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, XEPLION może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niezbyt często może wystąpić 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”). W takim przypadku należy natychmiast zgłosić się do

lekarza.

U osób w podeszłym wieku z osłabieniem stosowanie leków z tej samej grupy co XEPLION wiązało się z występowaniem działań niepożądanych, w tym nagłego osłabienia lub drętwienia mięśni twarzy, ramion lub nóg, niewyraźnej mowy lub niewyraźnego widzenia. Objawy te mogą się wiązać z udarem mózgu. Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, nawet przez krótki czas, należy natychmiast zgłosić się do lekarza (patrz punkt 2: Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek XEPLION).

Częstość występowania potencjalnych działań niepożądanych zdefiniowano za pomocą następującej konwencji:

bardzo często (dotyczą więcej niż 1 pacjenta na 10)  
często (dotyczą od 1 do 10 pacjentów na 100)  
niezbyt często (dotyczą od 1 do 10 pacjentów na 1000)  
rzadko (dotyczą od 1 do 10 pacjentów na 10 000)  
bardzo rzadko (dotyczą mniej niż 1 pacjenta na 10 000)  
nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

#### **Bardzo często występujące działania niepożądane**

- problemy związane ze snem;
- ból głowy.

#### **Często występujące działania niepożądane:**

Jednym z najlepiej poznanych działań niepożądanych związanych z paliperydonem jest zespół zaburzeń ruchowych, znanych jako zaburzenia pozapiramidowe. Do objawów mogą należeć: nieprawidłowe ruchy mięśni, nieprawidłowe ruchy ust, języka lub szczęki, szczykościsk, ślinienie, powolne lub utrzymujące się skurcze mięśni, sztywność mięśni powodująca szarpane ruchy, powolny krok z powłóceniem nogami, przykurcze mięśniowe, drżenie (dygot), nieprawidłowe ruchy gałki ocznej, mimowolne skurcze mięśni, przedłużające się skurcze mięśni szyi powodujące nienaturalną pozycję głowy, spowolnienie ruchów lub niepokój ruchowy. Niekiedy te działania niepożądane można leczyć innymi lekami w trakcie leczenia paliperydonem.

Do innych często występujących działań niepożądanych należą:

- ból lub inne reakcje (takie jak obrzęk) w miejscu wstrzyknięcia. W razie bólu po wstrzyknięciu należy porozmawiać na ten temat z lekarzem. Postara się on zapewnić dalsze podawanie leku w sposób jak najbardziej minimalizujący dyskomfort;
- zakażenie nosa, gardła lub w obrębie klatki piersiowej;
- zwiększenie masy ciała, wysokie stężenie cukru we krwi, wysokie stężenie trójglicerydów (tłuszczów) we krwi;
- drażliwość;
- pobudzenie;
- odczuwanie zawrotów głowy, senności lub zmniejszenie czujności;
- wewnętrzny niepokój;
- przyspieszony rytm serca;
- wysokie ciśnienie krwi;
- nudności, wymioty, ból lub uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, biegunka, zaparcia, ból zębów;
- wysypka;
- bóle pleców i kończyn;
- osłabienie, zmęczenie (znużenie).

#### **Niezbyt często występujące działania niepożądane:**

- reakcja alergiczna;
- wysokie stężenie hormonu o nazwie prolaktyna wykrywany w badaniu krwi (który może, ale nie musi, powodować różne objawy). Do objawów związanych z wysokim stężeniem prolaktyny, jeśli wystąpią, mogą należeć:
  - u mężczyzn: obrzęk piersi, trudności z erekcją lub jej utrzymaniem albo inne

- zaburzenia seksualne
    - u kobiet: wyciek mleka z piersi, brak miesiączki lub inne problemy związane z miesiączkowaniem
- zwiększone stężenie insuliny (hormonu kontrolującego poziom cukru we krwi) we krwi, zwiększenie lub zmniejszenie apetytu, podwyższone stężenie cholesterolu we krwi;
- niepokój ruchowy, koszmary senne;
- omdlenia, drgawki (napady), problemy związane z mową, nagła potrzeba poruszania różnymi częściami ciała, zawroty głowy po wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej;
- niewyraźne widzenie;
- uczucie wirowania w głowie (zawroty głowy);
- nieprawidłowy zapis EKG (elektrokardiogramu), powolny rytm pracy serca, przyspieszenie rytmu serca po wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej, uczucie trzepotania lub kołatania w piersi (palpitacja) lub wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG;
- spadek ciśnienia krwi po wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej (w wyniku tego niektóre osoby przyjmujące paliperydon mogą odczuwać zawroty głowy lub zemdleć po nagłym wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej);
- zwiększenie wydzielania śliny, suchość w ustach;
- pokrzywka, świąd;
- uczucie sztywności stawów i (lub) mięśni, bóle mięśni;
- u mężczyzn: powiększenie piersi, problemy z erekcją, zaburzenia seksualne; u kobiet: wyciek mleka z piersi, brak miesiączki lub inne problemy związane z miesiączkowaniem;
- świąd w miejscu wstrzyknięcia.

**Rzadko występujące działania niepożądane:**

- złośliwy zespół neuroleptyczny (dezorientacja, ograniczenie lub utrata świadomości, wysoka gorączka oraz silna sztywność mięśni), nagły brak dopływu krwi do mózgu (udar mózgu);
- ruchy rotacyjne gałek ocznych (wywracanie gałek ocznych do tyłu); zaburzenia ruchów gałek ocznych;
- wysypka skórna związana ze stosowaniem leku;
- sztywność karku;
- wydzielina z piersi;
- ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, mały guzek w miejscu wstrzyknięcia.

Poniżej przedstawiono listę dodatkowych działań niepożądanych, które zgłaszano w przypadku przyjmowania paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu:

**Często występujące działania niepożądane:**

- zakażenie nosa i gardła;
- kaszel, ból gardła i górnych dróg oddechowych, zatkanie nosa;
- niestrawność;
- ból stawów.

**Niezbyt często występujące działania niepożądane:**

- zakażenia dróg moczowych;
- zaburzenia snu;
- przyspieszenie rytmu serca związane z oddychaniem;
- obniżenie ciśnienia tętniczego;
- wzmożone oddawanie gazów;
- ból mięśni;
- trudności w oddawaniu moczu;
- zwiększony zastój płynów w tkankach (obrzęk).

**Rzadko występujące działania niepożądane:**

- nagły obrzęk ust i oczu razem z utrudnionym oddychaniem



- nagłe osłabienie lub drętwienie mięśni twarzy, ramion lub nóg, zwłaszcza jednostronne, niewyraźna mowa nawet przez czas krótszy niż 24 godziny (mini-udar); drgawki z drżeniem i napięciem mięśni;
- blok przewodnictwa w lewej części serca;
- spowolniony przepływ krwi;
- niedrożność jelita cienkiego;
- wysypka i krosty na skórze;
- nietrzymanie moczu;
- powiększenie piersi, ból piersi, wytrysk wsteczny nasienia do pęcherza moczowego.

**Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania:**

- zapalenie płuc spowodowane wciągnięciem treści żołądka do płuc;
- obrzęk języka;
- przedłużona i bolesna erekcja. Jeśli przedłużona i bolesna erekcja nie ustąpi w ciągu 3-4 godzin, pacjent powinien zgłosić się do lekarza;
- zakrzepy krwi w żyłach, w szczególności w nogach (do objawów należą: opuchnięcie, ból i zaczerwienienie nogi), które to zakrzepy mogą się przemieścić przez naczynia do płuc, powodując ból w klatce piersiowej i trudności z oddychaniem. W przypadku zauważenia któregośkolwiek z tych objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Paliperydon jest związkiem chemicznym powstającym w wyniku przemiany rysperydonu w ludzkim organizmie, dlatego jakiegokolwiek działania niepożądane, które mogą pojawiać się po zażyciu rysperydonu, mogą również wystąpić po zażyciu leku XEPLION. Aby uzyskać więcej informacji na temat tych działań niepożądanych, należy porozmawiać z lekarzem.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK XEPLION

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku XEPLION 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, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. INNE INFORMACJE

### Co zawiera lek XEPLION

Substancją czynną leku jest paliperydon.

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

Ponadto lek zawiera:

Polisorbat 20

Glikol polietylenowy 4000

Kwas cytrynowy jednowodny

Wodorooortofosforan 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 wstępnie strzykawce. Lek dostarczany jest przez gabinet lekarski lub szpital.

Opakowanie zawiera:

- ampułkostrzykawkę
- 2 igły z zabezpieczeniem (22G 1,5 cala [38,1 mm x 0,72 mm] oraz 23G 1 cal [25,4 mm x 0,64 mm]).

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Janssen-Cilag International 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 N.V./S.A.  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **България**

Представителство на Johnson & Johnson,  
Тел.: +359 2 489 9400

#### **Magyarország**

JANSSEN-CILAG Kft.  
Tel. : +36 23 513-800

#### **Česká republika**

JANSSEN-CILAG s.r.o.  
Tel: +420 227 012 222

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Norge**

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

#### **Eesti**

JANSSEN-CILAG  
Tel.: + 372 617 7410

#### **Österreich**

JANSSEN-CILAG PHARMA GmbH  
Tel: +43 1 610 300

#### **Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG  
Τηλ: +30 210 80 90 000

#### **Polska**

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

**España**

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

**France**

JANSSEN-CILAG  
Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 567

**Ísland**

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

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02/2510.1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z.o.o. filiāle  
Latvijā  
Talr. +371 6789 3561

**Lietuva**

Johnson & Johnson UAB  
Tel.: +370 5 278 68 88

**Data zatwierdzenia ulotki:**

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

**Portugal**

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,  
LDA  
Tel: +351 21-4368835

**România**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

JOHNSON & JOHNSON S.R.O,  
Tel: +421 233 552 600

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

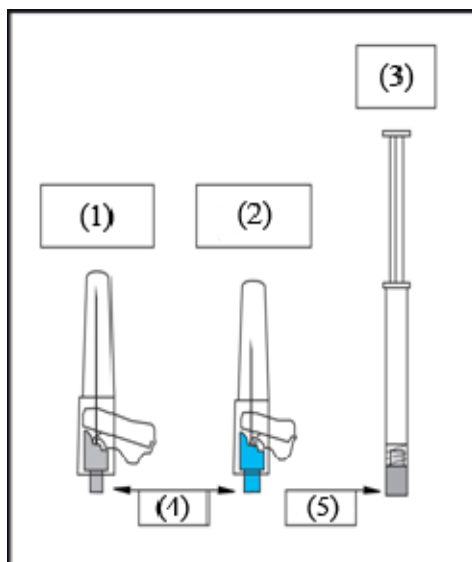
**United Kingdom**

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

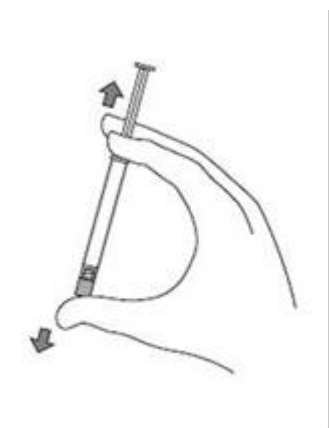
Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Przed podaniem należy obejrzeć, czy nie ma w zawieszynie ciał obcych. Jeśli w strzykawce zauważalne są ciała obce, nie używać produktu leczniczego.

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)].



- (1) 22 G x 1 ½ cala (szara nasadka)
- (2) 23 G x 1 cal (niebieska nasadka)
- (3) Ampułkostrzykawka
- (4) Nasadka
- (5) Zatyczka końcówki

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

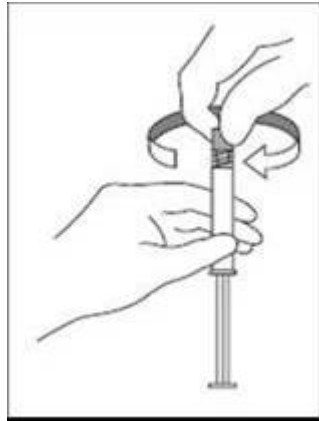


2. Wybrać odpowiednią igłę.

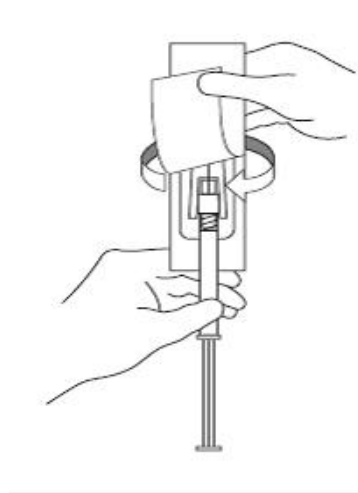
Do wstrzykiwań do MIĘŚNIA NARAMIENNEGO u pacjentów o masie ciała <90 kg należy użyć igłę 1 cal, **23 G** (25,4 mm x 0,64 mm) (igła z **niebieską** nasadką). Jeśli masa ciała pacjenta wynosi  $\geq 90$  kg, użyć igłę 1,5 cala, **22 G** (38,1 mm x 0,72 mm) (igła z **szarą nasadką**).

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).

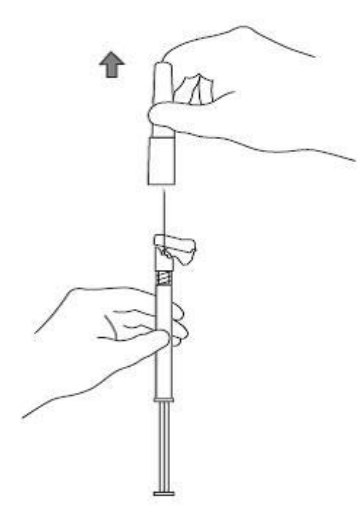
3. Trzymając strzykawkę skierowaną pionowo do góry, zdjąć gumową zatyczkę końcówki ruchem obrotowym.



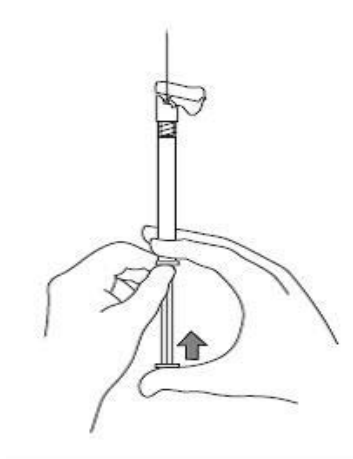
4. Oderwać do połowy zewnętrzną część opakowania blistrowego igły z zabezpieczeniem. Chwycić osłonę igły przez plastikowe opakowanie. Połączyć końcówkę typu luer zabezpieczenia igły ze strzykawką delikatnym ruchem obrotowym w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara.



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

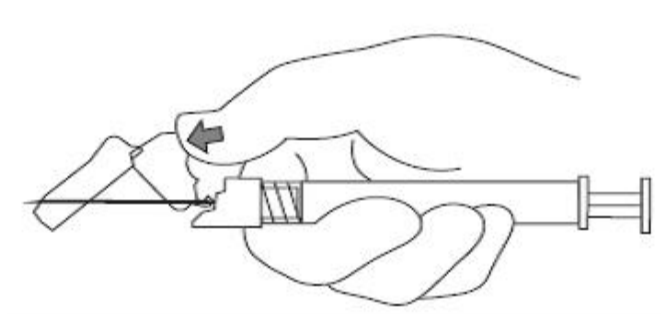


6. Usunąć powietrze ze strzykawki przez naciśnięcie trzonu tłoka strzykawki trzymając ją w pozycji pionowej.

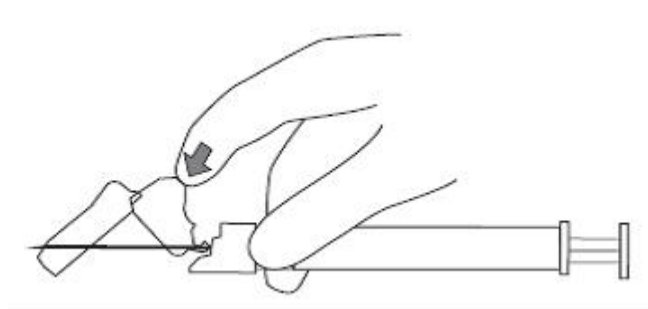


7. Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki domięśniowo do wybranego mięśnia pacjenta — naramiennego lub pośladkowego. **Nie podawać produktu leczniczego dożylnie ani podskórnie.**
8. Po zakończeniu wstrzyknięcia zabezpieczyć igłę za pomocą kciuka lub palca jednej ręki (8a, 8b) lub płaskiej powierzchni (8c).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

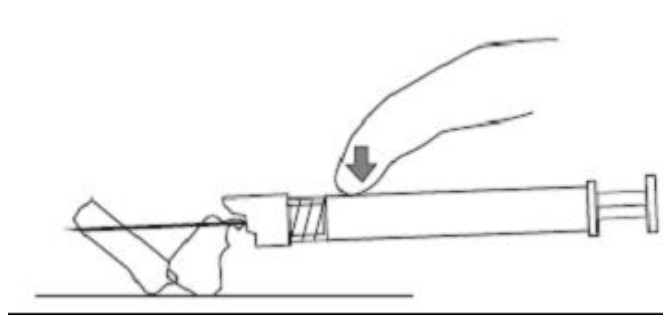
8a



8b



8c



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

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### XEPLION 50 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Paliperydon

#### Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

#### 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. Inne informacje

### 1. CO TO JEST LEK XEPLION I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

XEPLION 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 ich objawy psychiatryczne 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 występuje. 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.

### 2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU XEPLION

#### Kiedy nie stosować leku XEPLION

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na paliperydon lub którykolwiek z pozostałych składników leku XEPLION.
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na inny lek przeciwpsychotyczny, w tym rysperydon.

#### Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując XEPLION

Nie zbadano stosowania leku XEPLION 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).

Leku XEPLION nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.

Wszystkie leki wykazują działania niepożądane. Niektóre działania niepożądane leku XEPLION mogą powodować pogorszenie objawów innych stanów medycznych. Z tego powodu w trakcie leczenia



lekiem XEPLION 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 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 choruje na padaczkę.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono osłabienie czynności nerek.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono osłabienie czynności wątroby.
- Jeśli u pacjenta występuje przedłużona i (lub) bolesna erekcja.
- Jeśli u pacjenta występuje problem z regulacją temperatury ciała lub przegrzewanie organizmu.
- Jeśli w 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.

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

#### **Stosowanie innych leków**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ze względu na to, że XEPLION działa przede wszystkim w mózgu, oddziaływanie z innymi lekami (lub alkoholem), które działają w mózgu, może spowodować nasilenie objawów niepożądanych, takich jak senność, lub innych oddziaływań na mózg.

Lek XEPLION może powodować obniżenie ciśnienia tętniczego, należy zatem zachować ostrożność, stosując XEPLION jednocześnie z innymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi.

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

Palmitynian paliperydonu 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, palmitynian paliperydonu 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 sądzi, że mogła zajść w ciążę, powinna poinformować o tym lekarza. Nie należy stosować leku XEPLION podczas ciąży, chyba że zostało to omówione z lekarzem. XEPLION może przeniknąć z organizmu matki do dziecka wraz z mlekiem z piersi i zaszkodzić dziecku. Dlatego podczas stosowania leku XEPLION nie należy karmić piersią.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Podczas leczenia lekiem XEPLION 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 obsługiwanie maszyn.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku XEPLION**

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 50 mg, czyli jest w zasadzie produktem „niezawierającym sodu”.

## **3. JAK STOSOWAĆ LEK XEPLION**

Lek XEPLION 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. XEPLION będzie podawany w postaci zastrzyku domięśniowego w górną część ramienia lub pośladek. Pierwszy (150 mg) i drugi (100 mg) zastrzyk palmitynianu paliperydonu zostaną wykonane z około 1 tygodniowym odstępem. Następnie będzie wykonywany zastrzyk (w dawce z zakresu od 25 mg do 150 mg) raz w miesiącu. W zależności od występujących u pacjenta objawów lekarz może zwiększyć lub zmniejszyć podawaną dawkę leku o jeden poziom podczas zaplanowanego, comiesięcznego zastrzyku.

### **Zaburzenia czynności nerek**

Jeśli pacjent ma łagodne zaburzenia czynności nerek, lekarz może zmniejszyć dawkę. Nie należy stosować leku XEPLION w przypadku umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności nerek.

### **Pacjenci w podeszłym wieku**

U pacjentów w podeszłym wieku z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek lekarz może zmniejszyć dawkę leku.

### **Zaburzenia czynności wątroby**

Należy zachować ostrożność, stosując XEPLION u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### **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 zadecyduje 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, XEPLION może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niezbyt często może wystąpić 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”). W takim przypadku należy natychmiast zgłosić się do

lekarza.

U osób w podeszłym wieku z ołepieniem stosowanie leków z tej samej grupy co XEPLION wiązało się z występowaniem działań niepożądanych, w tym nagłego osłabienia lub drętwienia mięśni twarzy, ramion lub nóg, niewyraźnej mowy lub niewyraźnego widzenia. Objawy te mogą się wiązać z udarem mózgu. Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, nawet przez krótki czas, należy natychmiast zgłosić się do lekarza (patrz punkt 2: Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek XEPLION).

Częstość występowania potencjalnych działań niepożądanych zdefiniowano za pomocą następującej konwencji:

bardzo często (dotyczą więcej niż 1 pacjenta na 10)

często (dotyczą od 1 do 10 pacjentów na 100)

niezbyt często (dotyczą od 1 do 10 pacjentów na 1000)

rzadko (dotyczą od 1 do 10 pacjentów na 10 000)

bardzo rzadko (dotyczą mniej niż 1 pacjenta na 10 000)

nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

#### **Bardzo często występujące działania niepożądane**

- problemy związane ze snem;
- ból głowy.

#### **Często występujące działania niepożądane:**

Jednym z najlepiej poznanych działań niepożądanych związanych z paliperydonem jest zespół zaburzeń ruchowych, znanych jako zaburzenia pozapiramidowe. Do objawów mogą należeć: nieprawidłowe ruchy mięśni, nieprawidłowe ruchy ust, języka lub szczęki, szczękocisk, ślinienie, powolne lub utrzymujące się skurcze mięśni, sztywność mięśni powodująca szarpane ruchy, powolny krok z powłóceniem nogami, przykurcze mięśniowe, drżenie (dygot), nieprawidłowe ruchy gałki ocznej, mimowolne skurcze mięśni, przedłużające się skurcze mięśni szyi powodujące nienaturalną pozycję głowy, spowolnienie ruchów lub niepokój ruchowy. Niekiedy te działania niepożądane można leczyć innymi lekami w trakcie leczenia paliperydonem.

Do innych często występujących działań niepożądanych należą:

- ból lub inne reakcje (takie jak obrzęk) w miejscu wstrzyknięcia. W razie bólu po wstrzyknięciu należy porozmawiać na ten temat z lekarzem. Postara się on zapewnić dalsze podawanie leku w sposób jak najbardziej minimalizujący dyskomfort;
- zakażenie nosa, gardła lub w obrębie klatki piersiowej;
- zwiększenie masy ciała, wysokie stężenie cukru we krwi, wysokie stężenie trójglicerydów (tłuszczów) we krwi;
- drażliwość;
- pobudzenie;
- odczuwanie zawrotów głowy, senności lub zmniejszenie czujności;
- wewnętrzny niepokój;
- przyspieszony rytm serca;
- wysokie ciśnienie krwi;
- nudności, wymioty, ból lub uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, biegunka, zaparcia, ból zębów;
- wysypka;
- bóle pleców i kończyn;
- osłabienie, zmęczenie (znużenie).

#### **Niezbyt często występujące działania niepożądane:**

- reakcja alergiczna;
- wysokie stężenie hormonu o nazwie prolaktyna wykrywany w badaniu krwi (który może, ale nie musi, powodować różne objawy). Do objawów związanych z wysokim stężeniem prolaktyny, jeśli wystąpią, mogą należeć:
  - u mężczyzn: obrzęk piersi, trudności z erekcją lub jej utrzymaniem albo inne

- zaburzenia seksualne
    - u kobiet: wyciek mleka z piersi, brak miesiączki lub inne problemy związane z miesiączkowaniem
- zwiększone stężenie insuliny (hormonu kontrolującego poziom cukru we krwi) we krwi, zwiększenie lub zmniejszenie apetytu, podwyższone stężenie cholesterolu we krwi;
- niepokój ruchowy, koszmary senne;
- omdlenia, drgawki (napady), problemy związane z mową, nagła potrzeba poruszania różnymi częściami ciała, zawroty głowy po wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej;
- niewyraźne widzenie;
- uczucie wirowania w głowie (zawroty głowy);
- nieprawidłowy zapis EKG (elektrokardiogramu), powolny rytm pracy serca, przyspieszenie rytmu serca po wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej, uczucie trzepotania lub kołatania w piersi (palpitacja) lub wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG;
- spadek ciśnienia krwi po wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej (w wyniku tego niektóre osoby przyjmujące paliperydon mogą odczuwać zawroty głowy lub zemdleć po nagłym wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej);
- zwiększenie wydzielania śliny, suchość w ustach;
- pokrzywka, świąd;
- uczucie sztywności stawów i (lub) mięśni, bóle mięśni;
- u mężczyzn: powiększenie piersi, problemy z erekcją, zaburzenia seksualne; u kobiet: wyciek mleka z piersi, brak miesiączki lub inne problemy związane z miesiączkowaniem;
- świąd w miejscu wstrzyknięcia.

**Rzadko występujące działania niepożądane:**

- złośliwy zespół neuroleptyczny (dezorientacja, ograniczenie lub utrata świadomości, wysoka gorączka oraz silna sztywność mięśni), nagły brak dopływu krwi do mózgu (udar mózgu);
- ruchy rotacyjne gałek ocznych (wywracanie gałek ocznych do tyłu); zaburzenia ruchów gałek ocznych;
- wysypka skórna związana ze stosowaniem leku;
- sztywność karku;
- wydzielina z piersi;
- ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, mały guzek w miejscu wstrzyknięcia.

Poniżej przedstawiono listę dodatkowych działań niepożądanych, które zgłaszano w przypadku przyjmowania paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu:

**Często występujące działania niepożądane:**

- zakażenie nosa i gardła;
- kaszel, ból gardła i górnych dróg oddechowych, zatkanie nosa;
- niestrawność;
- ból stawów.

**Niezbyt często występujące działania niepożądane:**

- zakażenia dróg moczowych;
- zaburzenia snu;
- przyspieszenie rytmu serca związane z oddychaniem;
- obniżenie ciśnienia tętniczego;
- wzmożone oddawanie gazów;
- ból mięśni;
- trudności w oddawaniu moczu;
- zwiększony zastój płynów w tkankach (obrzęk).

**Rzadko występujące działania niepożądane:**

- nagły obrzęk ust i oczu razem z utrudnionym oddychaniem

- nagłe osłabienie lub drętwienie mięśni twarzy, ramion lub nóg, zwłaszcza jednostronne, niewyraźna mowa nawet przez czas krótszy niż 24 godziny (mini-udar); drgawki z drżeniem i napięciem mięśni;
- blok przewodnictwa w lewej części serca;
- spowolniony przepływ krwi;
- niedrożność jelita cienkiego;
- wysypka i krosty na skórze;
- nietrzymanie moczu;
- powiększenie piersi, ból piersi, wytrysk wsteczny nasienia do pęcherza moczowego.

**Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania:**

- zapalenie płuc spowodowane wciągnięciem treści żołądka do płuc;
- obrzęk języka;
- przedłużona i bolesna erekcja. Jeśli przedłużona i bolesna erekcja nie ustąpi w ciągu 3-4 godzin, pacjent powinien zgłosić się do lekarza;
- zakrzepy krwi w żyłach, w szczególności w nogach (do objawów należą: opuchnięcie, ból i zaczerwienienie nogi), które to zakrzepy mogą się przemieścić przez naczynia do płuc, powodując ból w klatce piersiowej i trudności z oddychaniem. W przypadku zauważenia któregośkolwiek z tych objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Paliperydon jest związkiem chemicznym powstającym w wyniku przemiany rysperydonu w ludzkim organizmie, dlatego jakiegokolwiek działania niepożądane, które mogą pojawiać się po zażyciu rysperydonu, mogą również wystąpić po zażyciu leku XEPLION. Aby uzyskać więcej informacji na temat tych działań niepożądanych, należy porozmawiać z lekarzem.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK XEPLION

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku XEPLION 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, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. INNE INFORMACJE

### Co zawiera lek XEPLION

Substancją czynną leku jest paliperydon.

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

Ponadto lek zawiera:

Polisorbat 20

Glikol polietylenowy 4000

Kwas cytrynowy jednowodny

Wodorooortofosforan 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 wstępnie strzykawce. Lek dostarczany jest przez gabinet lekarski lub szpital.

Opakowanie zawiera:

- ampułkostrzykawkę
- 2 igły z zabezpieczeniem (22G 1,5 cala [38,1 mm x 0,72 mm] oraz 23G 1 cal [25,4 mm x 0,64 mm]).

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Janssen-Cilag International 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 N.V./S.A.  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **България**

Представителство на Johnson & Johnson,  
Тел.: +359 2 489 9400

#### **Magyarország**

JANSSEN-CILAG Kft.  
Tel. : +36 23 513-800

#### **Česká republika**

JANSSEN-CILAG s.r.o.  
Tel: +420 227 012 222

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Norge**

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

#### **Eesti**

JANSSEN-CILAG  
Tel.: + 372 617 7410

#### **Österreich**

JANSSEN-CILAG PHARMA GmbH  
Tel: +43 1 610 300

#### **Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG  
Τηλ: +30 210 80 90 000

#### **Polska**

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

**España**

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

**France**

JANSSEN-CILAG  
Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 567

**Ísland**

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

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02/2510.1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z.o.o. filiāle  
Latvijā  
Talr. +371 6789 3561

**Lietuva**

Johnson & Johnson UAB  
Tel.: +370 5 278 68 88

**Data zatwierdzenia ulotki:**

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

**Portugal**

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,  
LDA  
Tel: +351 21-4368835

**România**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

JOHNSON & JOHNSON S.R.O,  
Tel: +421 233 552 600

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

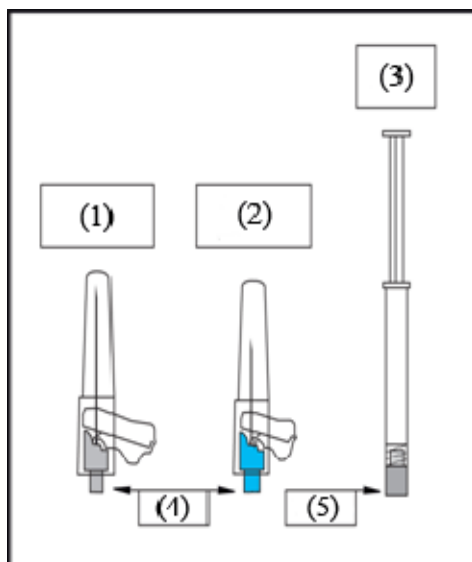
**United Kingdom**

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

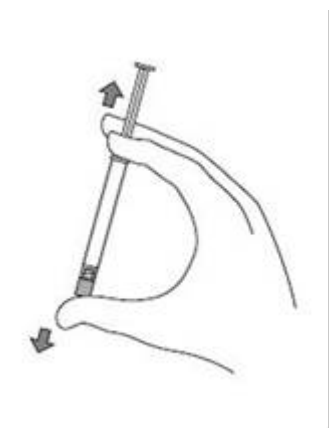
Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Przed podaniem należy obejrzeć, czy nie ma w zawieszynie ciał obcych. Jeśli w strzykawce zauważalne są ciała obce, nie używać produktu leczniczego.

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)].



- (1) 22 G x 1 ½ cala (szara nasadka)
- (2) 23 G x 1 cal (niebieska nasadka)
- (3) Ampułkostrzykawka
- (4) Nasadka
- (5) Zatyczka końcówki

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



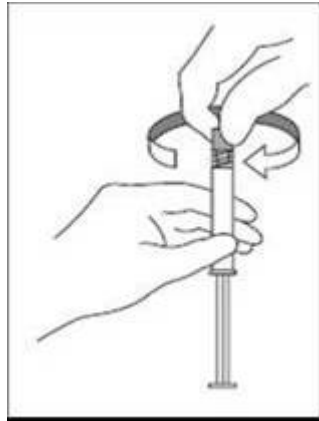
2. Wybrać odpowiednią igłę.

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  $\geq 90$  kg, użyć igłę 1,5 cala, **22 G** (38,1 mm x 0,72 mm) (igła z **szarą nasadką**).

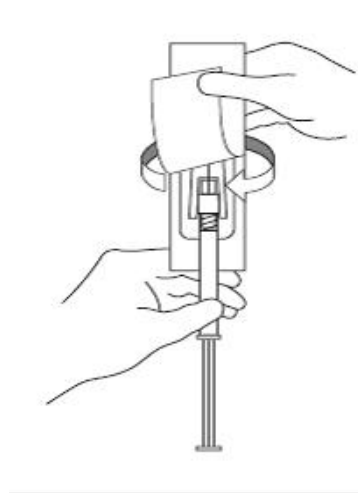
Do wstrzykiwań do MIĘŚNIA POŚLADKOWEGO użyć igły w rozmiarze 1 ½ cala, **22 G** (38,1 mm x 0,72 mm) (igła z **szarą** nasadką).



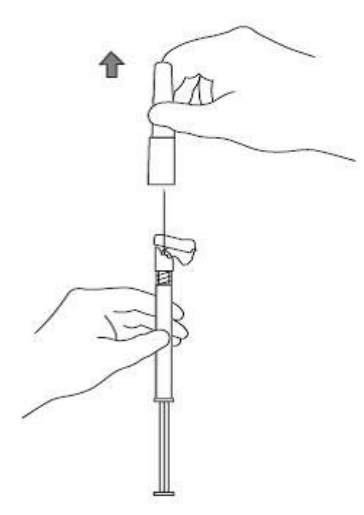
3. Trzymając strzykawkę skierowaną pionowo do góry, zdjąć gumową zatyczkę końcówki ruchem obrotowym.



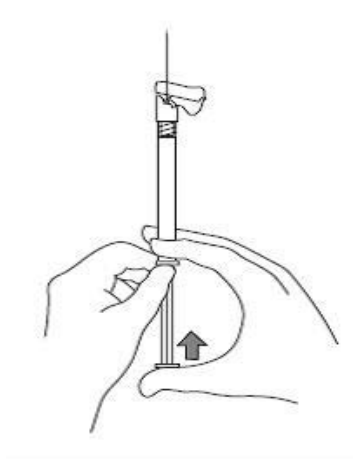
4. Oderwać do połowy zewnętrzną część opakowania blistrowego igły z zabezpieczeniem. Chwycić osłonę igły przez plastikowe opakowanie. Połączyć końcówkę typu luer zabezpieczenia igły ze strzykawką delikatnym ruchem obrotowym w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara.



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

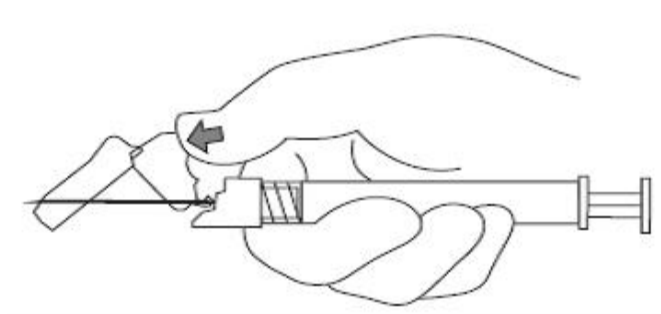


6. Usunąć powietrze ze strzykawki przez naciśnięcie trzonu tłoka strzykawki trzymając ją w pozycji pionowej.

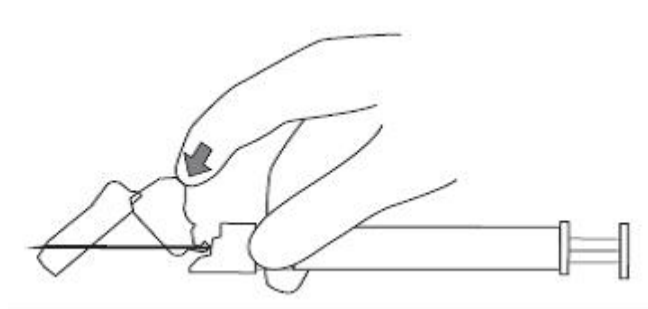


7. Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki domięśniowo do wybranego mięśnia pacjenta — naramiennego lub pośladkowego. **Nie podawać produktu leczniczego dożylnie ani podskórnie.**
8. Po zakończeniu wstrzyknięcia zabezpieczyć igłę za pomocą kciuka lub palca jednej ręki (8a, 8b) lub płaskiej powierzchni (8c).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

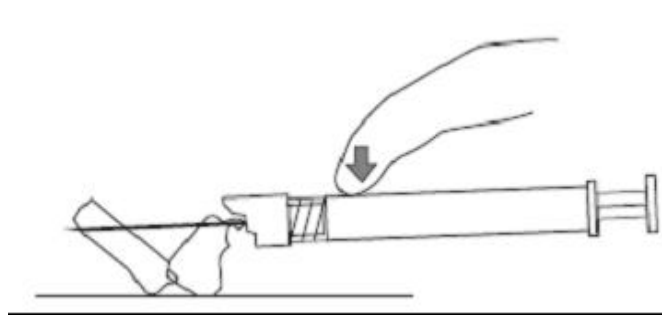
8a



8b



8c



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

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### XEPLION 75 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Paliperydon

#### Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

#### 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. Inne informacje

### 1. CO TO JEST LEK XEPLION I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

XEPLION 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 ich objawy psychiatryczne 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 występuje. 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.

### 2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU XEPLION

#### Kiedy nie stosować leku XEPLION

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na paliperydon lub którykolwiek z pozostałych składników leku XEPLION.
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na inny lek przeciwpsychotyczny, w tym rysperydon.

#### Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując XEPLION

Nie zbadano stosowania leku XEPLION 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).

Leku XEPLION nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.

Wszystkie leki wykazują działania niepożądane. Niektóre działania niepożądane leku XEPLION mogą powodować pogorszenie objawów innych stanów medycznych. Z tego powodu w trakcie leczenia

lekiem XEPLION 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 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 choruje na padaczkę.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono osłabienie czynności nerek.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono osłabienie czynności wątroby.
- Jeśli u pacjenta występuje przedłużona i (lub) bolesna erekcja.
- Jeśli u pacjenta występuje problem z regulacją temperatury ciała lub przegrzewanie organizmu.
- Jeśli w 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.

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

#### **Stosowanie innych leków**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ze względu na to, że XEPLION działa przede wszystkim w mózgu, oddziaływanie z innymi lekami (lub alkoholem), które działają w mózgu, może spowodować nasilenie objawów niepożądanych, takich jak senność, lub innych oddziaływań na mózg.

Lek XEPLION może powodować obniżenie ciśnienia tętniczego, należy zatem zachować ostrożność, stosując XEPLION jednocześnie z innymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi.

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

Palmitynian paliperidonu 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, palmitynian paliperidonu 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 sądzi, że mogła zajść w ciążę, powinna poinformować o tym lekarza. Nie należy stosować leku XEPLION podczas ciąży, chyba że zostało to omówione z lekarzem. XEPLION może przeniknąć z organizmu matki do dziecka wraz z mlekiem z piersi i zaszkodzić dziecku. Dlatego podczas stosowania leku XEPLION nie należy karmić piersią.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Podczas leczenia lekiem XEPLION 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 obsługiwanie maszyn.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku XEPLION**

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 75 mg, czyli jest w zasadzie produktem „niezawierającym sodu”.

## **3. JAK STOSOWAĆ LEK XEPLION**

Lek XEPLION 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. XEPLION będzie podawany w postaci zastrzyku domięśniowego w górną część ramienia lub pośladek. Pierwszy (150 mg) i drugi (100 mg) zastrzyk palmitynianu paliperydonu zostaną wykonane z około 1 tygodniowym odstępem. Następnie będzie wykonywany zastrzyk (w dawce z zakresu od 25 mg do 150 mg) raz w miesiącu. W zależności od występujących u pacjenta objawów lekarz może zwiększyć lub zmniejszyć podawaną dawkę leku o jeden poziom podczas zaplanowanego, comiesięcznego zastrzyku.

### **Zaburzenia czynności nerek**

Jeśli pacjent ma łagodne zaburzenia czynności nerek, lekarz może zmniejszyć dawkę. Nie należy stosować leku XEPLION w przypadku umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności nerek.

### **Pacjenci w podeszłym wieku**

U pacjentów w podeszłym wieku z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek lekarz może zmniejszyć dawkę leku.

### **Zaburzenia czynności wątroby**

Należy zachować ostrożność, stosując XEPLION u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### **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 zadecyduje 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, XEPLION może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niezbyt często może wystąpić 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”). W takim przypadku należy natychmiast zgłosić się do

lekarza.

U osób w podeszłym wieku z osłabieniem stosowanie leków z tej samej grupy co XEPLION wiązało się z występowaniem działań niepożądanych, w tym nagłego osłabienia lub drętwienia mięśni twarzy, ramion lub nóg, niewyraźnej mowy lub niewyraźnego widzenia. Objawy te mogą się wiązać z udarem mózgu. Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, nawet przez krótki czas, należy natychmiast zgłosić się do lekarza (patrz punkt 2: Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek XEPLION).

Częstość występowania potencjalnych działań niepożądanych zdefiniowano za pomocą następującej konwencji:

bardzo często (dotyczą więcej niż 1 pacjenta na 10)

często (dotyczą od 1 do 10 pacjentów na 100)

niezbyt często (dotyczą od 1 do 10 pacjentów na 1000)

rzadko (dotyczą od 1 do 10 pacjentów na 10 000)

bardzo rzadko (dotyczą mniej niż 1 pacjenta na 10 000)

nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

#### **Bardzo często występujące działania niepożądane**

- problemy związane ze snem;
- ból głowy.

#### **Często występujące działania niepożądane:**

Jednym z najlepiej poznanych działań niepożądanych związanych z paliperydonem jest zespół zaburzeń ruchowych, znanych jako zaburzenia pozapiramidowe. Do objawów mogą należeć: nieprawidłowe ruchy mięśni, nieprawidłowe ruchy ust, języka lub szczęki, szczękocisk, ślinienie, powolne lub utrzymujące się skurcze mięśni, sztywność mięśni powodująca szarpane ruchy, powolny krok z powłóceniem nogami, przykurcze mięśniowe, drżenie (dygot), nieprawidłowe ruchy gałki ocznej, mimowolne skurcze mięśni, przedłużające się skurcze mięśni szyi powodujące nienaturalną pozycję głowy, spowolnienie ruchów lub niepokój ruchowy. Niekiedy te działania niepożądane można leczyć innymi lekami w trakcie leczenia paliperydonem.

Do innych często występujących działań niepożądanych należą:

- ból lub inne reakcje (takie jak obrzęk) w miejscu wstrzyknięcia. W razie bólu po wstrzyknięciu należy porozmawiać na ten temat z lekarzem. Postara się on zapewnić dalsze podawanie leku w sposób jak najbardziej minimalizujący dyskomfort;
- zakażenie nosa, gardła lub w obrębie klatki piersiowej;
- zwiększenie masy ciała, wysokie stężenie cukru we krwi, wysokie stężenie trójglicerydów (tłuszczów) we krwi;
- drażliwość;
- pobudzenie;
- odczuwanie zawrotów głowy, senności lub zmniejszenie czujności;
- wewnętrzny niepokój;
- przyspieszony rytm serca;
- wysokie ciśnienie krwi;
- nudności, wymioty, ból lub uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, biegunka, zaparcia, ból zębów;
- wysypka;
- bóle pleców i kończyn;
- osłabienie, zmęczenie (znużenie).

#### **Niezbyt często występujące działania niepożądane:**

- reakcja alergiczna;
- wysokie stężenie hormonu o nazwie prolaktyna wykrywany w badaniu krwi (który może, ale nie musi, powodować różne objawy). Do objawów związanych z wysokim stężeniem prolaktyny, jeśli wystąpią, mogą należeć:
  - u mężczyzn: obrzęk piersi, trudności z erekcją lub jej utrzymaniem albo inne

- zaburzenia seksualne
    - u kobiet: wyciek mleka z piersi, brak miesiączki lub inne problemy związane z miesiączkowaniem
- zwiększone stężenie insuliny (hormonu kontrolującego poziom cukru we krwi) we krwi, zwiększenie lub zmniejszenie apetytu, podwyższone stężenie cholesterolu we krwi;
- niepokój ruchowy, koszmary senne;
- omdlenia, drgawki (napady), problemy związane z mową, nagła potrzeba poruszania różnymi częściami ciała, zawroty głowy po wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej;
- niewyraźne widzenie;
- uczucie wirowania w głowie (zawroty głowy);
- nieprawidłowy zapis EKG (elektrokardiogramu), powolny rytm pracy serca, przyspieszenie rytmu serca po wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej, uczucie trzepotania lub kołatania w piersi (palpitacja) lub wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG;
- spadek ciśnienia krwi po wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej (w wyniku tego niektóre osoby przyjmujące paliperydon mogą odczuwać zawroty głowy lub zemdleć po nagłym wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej);
- zwiększenie wydzielania śliny, suchość w ustach;
- pokrzywka, świąd;
- uczucie sztywności stawów i (lub) mięśni, bóle mięśni;
- u mężczyzn: powiększenie piersi, problemy z erekcją, zaburzenia seksualne; u kobiet: wyciek mleka z piersi, brak miesiączki lub inne problemy związane z miesiączkowaniem;
- świąd w miejscu wstrzyknięcia.

**Rzadko występujące działania niepożądane:**

- złośliwy zespół neuroleptyczny (dezorientacja, ograniczenie lub utrata świadomości, wysoka gorączka oraz silna sztywność mięśni), nagły brak dopływu krwi do mózgu (udar mózgu);
- ruchy rotacyjne gałek ocznych (wywracanie gałek ocznych do tyłu); zaburzenia ruchów gałek ocznych;
- wysypka skórna związana ze stosowaniem leku;
- sztywność karku;
- wydzielina z piersi;
- ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, mały guzek w miejscu wstrzyknięcia.

Poniżej przedstawiono listę dodatkowych działań niepożądanych, które zgłaszano w przypadku przyjmowania paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu:

**Często występujące działania niepożądane:**

- zakażenie nosa i gardła;
- kaszel, ból gardła i górnych dróg oddechowych, zatkanie nosa;
- niestrawność;
- ból stawów.

**Niezbyt często występujące działania niepożądane:**

- zakażenia dróg moczowych;
- zaburzenia snu;
- przyspieszenie rytmu serca związane z oddychaniem;
- obniżenie ciśnienia tętniczego;
- wzmożone oddawanie gazów;
- ból mięśni;
- trudności w oddawaniu moczu;
- zwiększony zastój płynów w tkankach (obrzęk).

**Rzadko występujące działania niepożądane:**

- nagły obrzęk ust i oczu razem z utrudnionym oddychaniem



- nagłe osłabienie lub drętwienie mięśni twarzy, ramion lub nóg, zwłaszcza jednostronne, niewyraźna mowa nawet przez czas krótszy niż 24 godziny (mini-udar); drgawki z drżeniem i napięciem mięśni;
- blok przewodnictwa w lewej części serca;
- spowolniony przepływ krwi;
- niedrożność jelita cienkiego;
- wysypka i krosty na skórze;
- nietrzymanie moczu;
- powiększenie piersi, ból piersi, wytrysk wsteczny nasienia do pęcherza moczowego.

**Działania niepożądane o nieznanej częstości występowania:**

- zapalenie płuc spowodowane wciągnięciem treści żołądka do płuc;
- obrzęk języka;
- przedłużona i bolesna erekcja. Jeśli przedłużona i bolesna erekcja nie ustąpi w ciągu 3-4 godzin, pacjent powinien zgłosić się do lekarza;
- zakrzepy krwi w żyłach, w szczególności w nogach (do objawów należą: opuchnięcie, ból i zaczerwienienie nogi), które to zakrzepy mogą się przemieścić przez naczynia do płuc, powodując ból w klatce piersiowej i trudności z oddychaniem. W przypadku zauważenia któregośkolwiek z tych objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Paliperydon jest związkiem chemicznym powstającym w wyniku przemiany rysperydonu w ludzkim organizmie, dlatego jakiegokolwiek działania niepożądane, które mogą pojawiać się po zażyciu rysperydonu, mogą również wystąpić po zażyciu leku XEPLION. Aby uzyskać więcej informacji na temat tych działań niepożądanych, należy porozmawiać z lekarzem.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK XEPLION

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku XEPLION 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, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. INNE INFORMACJE

### Co zawiera lek XEPLION

Substancją czynną leku jest paliperydon.

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

Ponadto lek zawiera:

Polisorbat 20

Glikol polietylenowy 4000

Kwas cytrynowy jednowodny

Wodorooortofosforan 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 wstępnie strzykawce. Lek dostarczany jest przez gabinet lekarski lub szpital.

Opakowanie zawiera:

- ampułkostrzykawkę
- 2 igły z zabezpieczeniem (22G 1,5 cala [38,1 mm x 0,72 mm] oraz 23G 1 cal [25,4 mm x 0,64 mm]).

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Janssen-Cilag International 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 N.V./S.A.  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **България**

Представителство на Johnson & Johnson,  
Тел.: +359 2 489 9400

#### **Magyarország**

JANSSEN-CILAG Kft.  
Tel. : +36 23 513-800

#### **Česká republika**

JANSSEN-CILAG s.r.o.  
Tel: +420 227 012 222

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Norge**

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

#### **Eesti**

JANSSEN-CILAG  
Tel.: + 372 617 7410

#### **Österreich**

JANSSEN-CILAG PHARMA GmbH  
Tel: +43 1 610 300

#### **Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG  
Τηλ: +30 210 80 90 000

#### **Polska**

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

**España**

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

**France**

JANSSEN-CILAG  
Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 567

**Ísland**

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

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02/2510.1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z.o.o. filiāle  
Latvijā  
Talr. +371 6789 3561

**Lietuva**

Johnson & Johnson UAB  
Tel.: +370 5 278 68 88

**Data zatwierdzenia ulotki:**

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

**Portugal**

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,  
LDA  
Tel: +351 21-4368835

**România**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

JOHNSON & JOHNSON S.R.O,  
Tel: +421 233 552 600

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

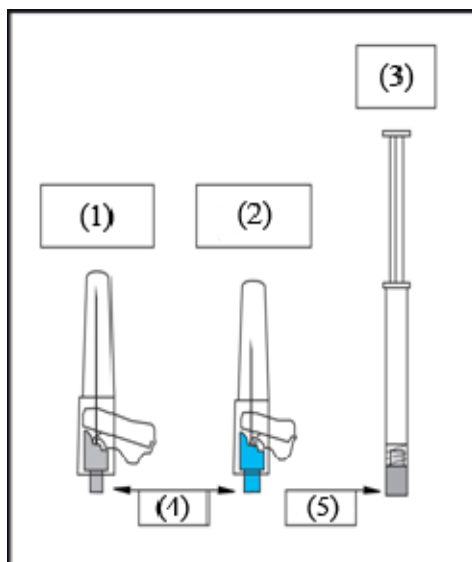
**United Kingdom**

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

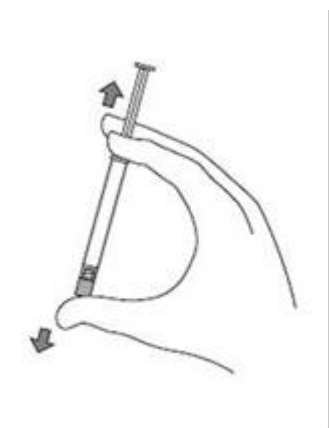
Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Przed podaniem należy obejrzeć, czy nie ma w zawieszynie ciał obcych. Jeśli w strzykawce zauważalne są ciała obce, nie używać produktu leczniczego.

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)].



- (1) 22 G x 1 ½ cala (szara nasadka)
- (2) 23 G x 1 cal (niebieska nasadka)
- (3) Ampułkostrzykawka
- (4) Nasadka
- (5) Zatyczka końcówki

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

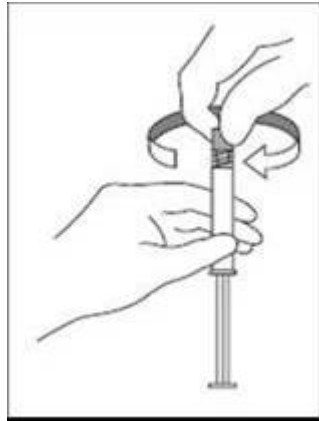


2. Wybrać odpowiednią igłę.

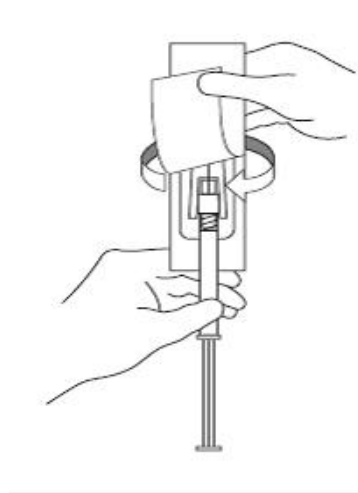
Do wstrzykiwań do MIĘŚNIA NARAMIENNEGO u pacjentów o masie ciała <90 kg należy użyć igłę 1 cal, **23 G** (25,4 mm x 0,64 mm) (igła z **niebieską** nasadką). Jeśli masa ciała pacjenta wynosi  $\geq 90$  kg, użyć igłę 1,5 cala, **22 G** (38,1 mm x 0,72 mm) (igła z **szarą nasadką**).

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).

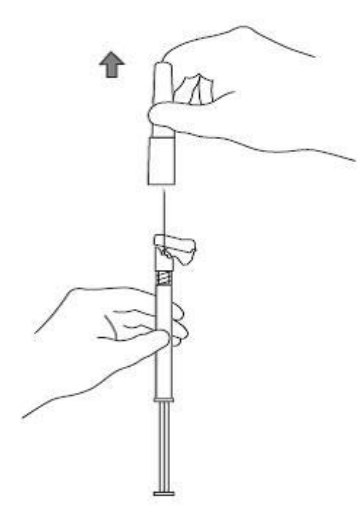
3. Trzymając strzykawkę skierowaną pionowo do góry, zdjąć gumową zatyczkę końcówki ruchem obrotowym.



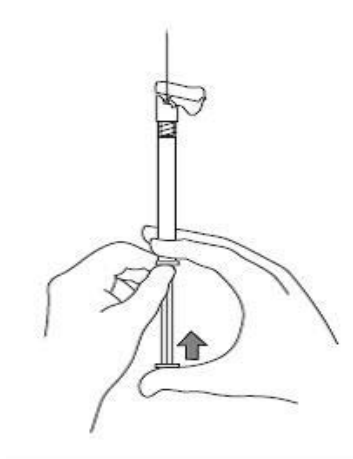
4. Oderwać do połowy zewnętrzną część opakowania blistrowego igły z zabezpieczeniem. Chwycić osłonę igły przez plastikowe opakowanie. Połączyć końcówkę typu luer zabezpieczenia igły ze strzykawką delikatnym ruchem obrotowym w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara.



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

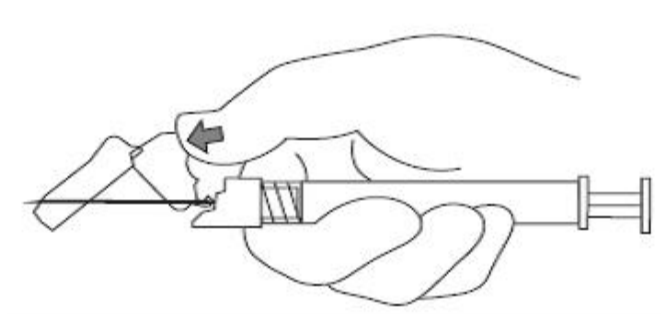


6. Usunąć powietrze ze strzykawki przez naciśnięcie trzonu tłoka strzykawki trzymając ją w pozycji pionowej.

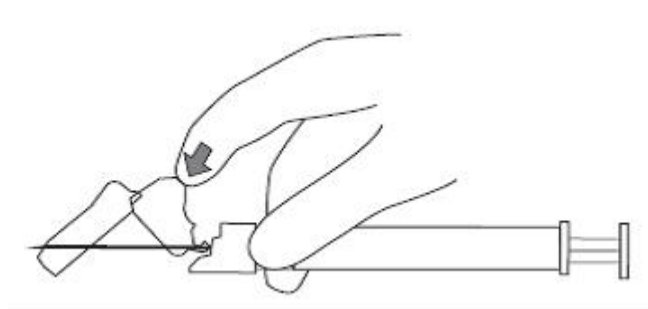


7. Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki domięśniowo do wybranego mięśnia pacjenta — naramiennego lub pośladkowego. **Nie podawać produktu leczniczego dożylnie ani podskórnie.**
8. Po zakończeniu wstrzyknięcia zabezpieczyć igłę za pomocą kciuka lub palca jednej ręki (8a, 8b) lub płaskiej powierzchni (8c).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

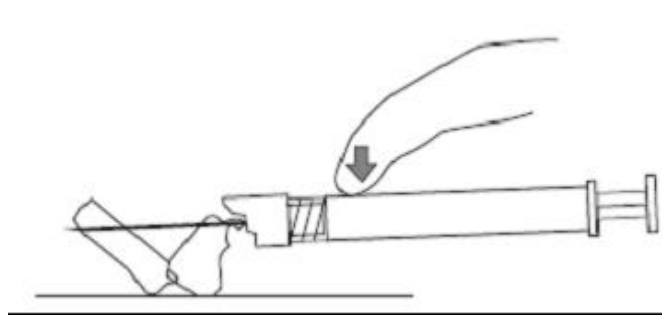
8a



8b



8c



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

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### XEPLION 100 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Paliperydon

#### Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

#### 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. Inne informacje

### 1. CO TO JEST LEK XEPLION I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

XEPLION 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 ich objawy psychiatryczne 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 występuje. 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.

### 2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU XEPLION

#### Kiedy nie stosować leku XEPLION

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na paliperydon lub którykolwiek z pozostałych składników leku XEPLION.
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na inny lek przeciwpsychotyczny, w tym rysperydon.

#### Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując XEPLION

Nie zbadano stosowania leku XEPLION 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).

Leku XEPLION nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.

Wszystkie leki wykazują działania niepożądane. Niektóre działania niepożądane leku XEPLION mogą powodować pogorszenie objawów innych stanów medycznych. Z tego powodu w trakcie leczenia



lekiem XEPLION 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 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 choruje na padaczkę.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono osłabienie czynności nerek.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono osłabienie czynności wątroby.
- Jeśli u pacjenta występuje przedłużona i (lub) bolesna erekcja.
- Jeśli u pacjenta występuje problem z regulacją temperatury ciała lub przegrzewanie organizmu.
- Jeśli w 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.

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

#### **Stosowanie innych leków**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ze względu na to, że XEPLION działa przede wszystkim w mózgu, oddziaływanie z innymi lekami (lub alkoholem), które działają w mózgu, może spowodować nasilenie objawów niepożądanych, takich jak senność, lub innych oddziaływań na mózg.

Lek XEPLION może powodować obniżenie ciśnienia tętniczego, należy zatem zachować ostrożność, stosując XEPLION jednocześnie z innymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi.

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

Palmitynian paliperydonu 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, palmitynian paliperydonu 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 sądzi, że mogła zajść w ciążę, powinna poinformować o tym lekarza. Nie należy stosować leku XEPLION podczas ciąży, chyba że zostało to omówione z lekarzem. XEPLION może przeniknąć z organizmu matki do dziecka wraz z mlekiem z piersi i zaszkodzić dziecku. Dlatego podczas stosowania leku XEPLION nie należy karmić piersią.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Podczas leczenia lekiem XEPLION 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 obsługiwanie maszyn.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku XEPLION**

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 100 mg, czyli jest w zasadzie produktem „niezawierającym sodu”.

## **3. JAK STOSOWAĆ LEK XEPLION**

Lek XEPLION 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. XEPLION będzie podawany w postaci zastrzyku domięśniowego w górną część ramienia lub pośladek. Pierwszy (150 mg) i drugi (100 mg) zastrzyk palmitynianu paliperydonu zostaną wykonane z około 1 tygodniowym odstępem. Następnie będzie wykonywany zastrzyk (w dawce z zakresu od 25 mg do 150 mg) raz w miesiącu. W zależności od występujących u pacjenta objawów lekarz może zwiększyć lub zmniejszyć podawaną dawkę leku o jeden poziom podczas zaplanowanego, comiesięcznego zastrzyku.

### **Zaburzenia czynności nerek**

Jeśli pacjent ma łagodne zaburzenia czynności nerek, lekarz może zmniejszyć dawkę. Nie należy stosować leku XEPLION w przypadku umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności nerek.

### **Pacjenci w podeszłym wieku**

U pacjentów w podeszłym wieku z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek lekarz może zmniejszyć dawkę leku.

### **Zaburzenia czynności wątroby**

Należy zachować ostrożność, stosując XEPLION u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### **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 zadecyduje 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, XEPLION może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niezbyt często może wystąpić 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”). W takim przypadku należy natychmiast zgłosić się do

lekarza.

U osób w podeszłym wieku z osłabieniem stosowanie leków z tej samej grupy co XEPLION wiązało się z występowaniem działań niepożądanych, w tym nagłego osłabienia lub drętwienia mięśni twarzy, ramion lub nóg, niewyraźnej mowy lub niewyraźnego widzenia. Objawy te mogą się wiązać z udarem mózgu. Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, nawet przez krótki czas, należy natychmiast zgłosić się do lekarza (patrz punkt 2: Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek XEPLION).

Częstość występowania potencjalnych działań niepożądanych zdefiniowano za pomocą następującej konwencji:

- bardzo często (dotyczą więcej niż 1 pacjenta na 10)
- często (dotyczą od 1 do 10 pacjentów na 100)
- niezbyt często (dotyczą od 1 do 10 pacjentów na 1000)
- rzadko (dotyczą od 1 do 10 pacjentów na 10 000)
- bardzo rzadko (dotyczą mniej niż 1 pacjenta na 10 000)
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

#### **Bardzo często występujące działania niepożądane**

- problemy związane ze snem;
- ból głowy.

#### **Często występujące działania niepożądane:**

Jednym z najlepiej poznanych działań niepożądanych związanych z paliperydonem jest zespół zaburzeń ruchowych, znanych jako zaburzenia pozapiramidowe. Do objawów mogą należeć: nieprawidłowe ruchy mięśni, nieprawidłowe ruchy ust, języka lub szczęki, szczękocisk, ślinienie, powolne lub utrzymujące się skurcze mięśni, sztywność mięśni powodująca szarpane ruchy, powolny krok z powłóceniem nogami, przykurcze mięśniowe, drżenie (dygot), nieprawidłowe ruchy gałki ocznej, mimowolne skurcze mięśni, przedłużające się skurcze mięśni szyi powodujące nienaturalną pozycję głowy, spowolnienie ruchów lub niepokój ruchowy. Niekiedy te działania niepożądane można leczyć innymi lekami w trakcie leczenia paliperydonem.

Do innych często występujących działań niepożądanych należą:

- ból lub inne reakcje (takie jak obrzęk) w miejscu wstrzyknięcia. W razie bólu po wstrzyknięciu należy porozmawiać na ten temat z lekarzem. Postara się on zapewnić dalsze podawanie leku w sposób jak najbardziej minimalizujący dyskomfort;
- zakażenie nosa, gardła lub w obrębie klatki piersiowej;
- zwiększenie masy ciała, wysokie stężenie cukru we krwi, wysokie stężenie trójglicerydów (tłuszczów) we krwi;
- drażliwość;
- pobudzenie;
- odczuwanie zawrotów głowy, senności lub zmniejszenie czujności;
- wewnętrzny niepokój;
- przyspieszony rytm serca;
- wysokie ciśnienie krwi;
- nudności, wymioty, ból lub uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, biegunka, zaparcia, ból zębów;
- wysypka;
- bóle pleców i kończyn;
- osłabienie, zmęczenie (znużenie).

#### **Niezbyt często występujące działania niepożądane:**

- reakcja alergiczna;
- wysokie stężenie hormonu o nazwie prolaktyna wykrywany w badaniu krwi (który może, ale nie musi, powodować różne objawy). Do objawów związanych z wysokim stężeniem prolaktyny, jeśli wystąpią, mogą należeć:
  - u mężczyzn: obrzęk piersi, trudności z erekcją lub jej utrzymaniem albo inne

- zaburzenia seksualne
    - u kobiet: wyciek mleka z piersi, brak miesiączki lub inne problemy związane z miesiączkowaniem
- zwiększone stężenie insuliny (hormonu kontrolującego poziom cukru we krwi) we krwi, zwiększenie lub zmniejszenie apetytu, podwyższone stężenie cholesterolu we krwi;
- niepokój ruchowy, koszmary senne;
- omdlenia, drgawki (napady), problemy związane z mową, nagła potrzeba poruszania różnymi częściami ciała, zawroty głowy po wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej;
- niewyraźne widzenie;
- uczucie wirowania w głowie (zawroty głowy);
- nieprawidłowy zapis EKG (elektrokardiogramu), powolny rytm pracy serca, przyspieszenie rytmu serca po wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej, uczucie trzepotania lub kołatania w piersi (palpitacja) lub wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG;
- spadek ciśnienia krwi po wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej (w wyniku tego niektóre osoby przyjmujące paliperydon mogą odczuwać zawroty głowy lub zemdleć po nagłym wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej);
- zwiększenie wydzielania śliny, suchość w ustach;
- pokrzywka, świąd;
- uczucie sztywności stawów i (lub) mięśni, bóle mięśni;
- u mężczyzn: powiększenie piersi, problemy z erekcją, zaburzenia seksualne; u kobiet: wyciek mleka z piersi, brak miesiączki lub inne problemy związane z miesiączkowaniem;
- świąd w miejscu wstrzyknięcia.

**Rzadko występujące działania niepożądane:**

- złośliwy zespół neuroleptyczny (dezorientacja, ograniczenie lub utrata świadomości, wysoka gorączka oraz silna sztywność mięśni), nagły brak dopływu krwi do mózgu (udar mózgu);
- ruchy rotacyjne gałek ocznych (wywracanie gałek ocznych do tyłu); zaburzenia ruchów gałek ocznych;
- wysypka skórna związana ze stosowaniem leku;
- sztywność karku;
- wydzielina z piersi;
- ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, mały guzek w miejscu wstrzyknięcia.

Poniżej przedstawiono listę dodatkowych działań niepożądanych, które zgłaszano w przypadku przyjmowania paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu:

**Często występujące działania niepożądane:**

- zakażenie nosa i gardła;
- kaszel, ból gardła i górnych dróg oddechowych, zatkanie nosa;
- niestrawność;
- ból stawów.

**Niezbyt często występujące działania niepożądane:**

- zakażenia dróg moczowych;
- zaburzenia snu;
- przyspieszenie rytmu serca związane z oddychaniem;
- obniżenie ciśnienia tętniczego;
- wzmożone oddawanie gazów;
- ból mięśni;
- trudności w oddawaniu moczu;
- zwiększony zastój płynów w tkankach (obrzęk).

**Rzadko występujące działania niepożądane:**

- nagły obrzęk ust i oczu razem z utrudnionym oddychaniem

- nagłe osłabienie lub drętwienie mięśni twarzy, ramion lub nóg, zwłaszcza jednostronne, niewyraźna mowa nawet przez czas krótszy niż 24 godziny (mini-udar); drgawki z drżeniem i napięciem mięśni;
- blok przewodnictwa w lewej części serca;
- spowolniony przepływ krwi;
- niedrożność jelita cienkiego;
- wysypka i krosty na skórze;
- nietrzymanie moczu;
- powiększenie piersi, ból piersi, wytrysk wsteczny nasienia do pęcherza moczowego.

**Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania:**

- zapalenie płuc spowodowane wciągnięciem treści żołądka do płuc;
- obrzęk języka;
- przedłużona i bolesna erekcja. Jeśli przedłużona i bolesna erekcja nie ustąpi w ciągu 3-4 godzin, pacjent powinien zgłosić się do lekarza;
- zakrzepy krwi w żyłach, w szczególności w nogach (do objawów należą: opuchnięcie, ból i zaczerwienienie nogi), które to zakrzepy mogą się przemieścić przez naczynia do płuc, powodując ból w klatce piersiowej i trudności z oddychaniem. W przypadku zauważenia któregośkolwiek z tych objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Paliperydon jest związkiem chemicznym powstającym w wyniku przemiany rysperydonu w ludzkim organizmie, dlatego jakiegokolwiek działania niepożądane, które mogą pojawiać się po zażyciu rysperydonu, mogą również wystąpić po zażyciu leku XEPLION. Aby uzyskać więcej informacji na temat tych działań niepożądanych, należy porozmawiać z lekarzem.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK XEPLION

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku XEPLION 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, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. INNE INFORMACJE

### Co zawiera lek XEPLION

Substancją czynną leku jest paliperydon.

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

Ponadto lek zawiera:

Polisorbat 20

Glikol polietylenowy 4000

Kwas cytrynowy jednowodny

Wodorooortofosforan 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 wstępnie strzykawce. Lek dostarczany jest przez gabinet lekarski lub szpital.

Opakowanie zawiera:

- ampułkostrzykawkę
- 2 igły z zabezpieczeniem (22G 1,5 cala [38,1 mm x 0,72 mm] oraz 23G 1 cal [25,4 mm x 0,64 mm]).

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Janssen-Cilag International 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 N.V./S.A.  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **България**

Представителство на Johnson & Johnson,  
Тел.: +359 2 489 9400

#### **Magyarország**

JANSSEN-CILAG Kft.  
Tel. : +36 23 513-800

#### **Česká republika**

JANSSEN-CILAG s.r.o.  
Tel: +420 227 012 222

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Norge**

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

#### **Eesti**

JANSSEN-CILAG  
Tel.: + 372 617 7410

#### **Österreich**

JANSSEN-CILAG PHARMA GmbH  
Tel: +43 1 610 300

#### **Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG  
Τηλ: +30 210 80 90 000

#### **Polska**

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

**España**

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

**France**

JANSSEN-CILAG  
Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 567

**Ísland**

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

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02/2510.1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z.o.o. filiāle  
Latvijā  
Talr. +371 6789 3561

**Lietuva**

Johnson & Johnson UAB  
Tel.: +370 5 278 68 88

**Data zatwierdzenia ulotki:**

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

**Portugal**

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,  
LDA  
Tel: +351 21-4368835

**România**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

JOHNSON & JOHNSON S.R.O,  
Tel: +421 233 552 600

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

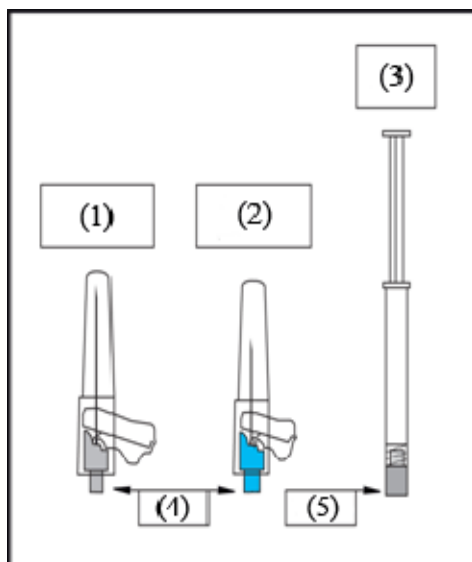
**United Kingdom**

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

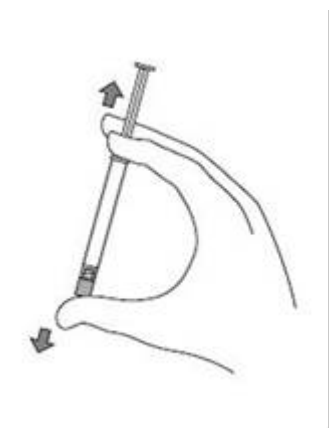
Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Przed podaniem należy obejrzeć, czy nie ma w zawieszynie ciał obcych. Jeśli w strzykawce zauważalne są ciała obce, nie używać produktu leczniczego.

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)].



- (1) 22 G x 1 ½ cala (szara nasadka)
- (2) 23 G x 1 cal (niebieska nasadka)
- (3) Ampułkostrzykawka
- (4) Nasadka
- (5) Zatyczka końcówki

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



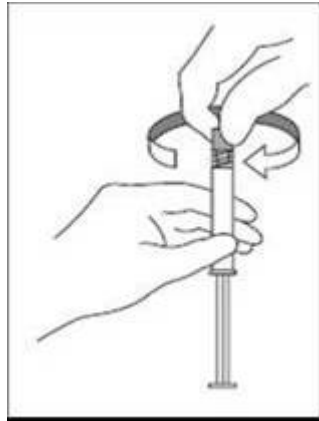
2. Wybrać odpowiednią igłę.

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  $\geq 90$  kg, użyć igłę 1,5 cala, **22 G** (38,1 mm x 0,72 mm) (igła z **szarą nasadką**).

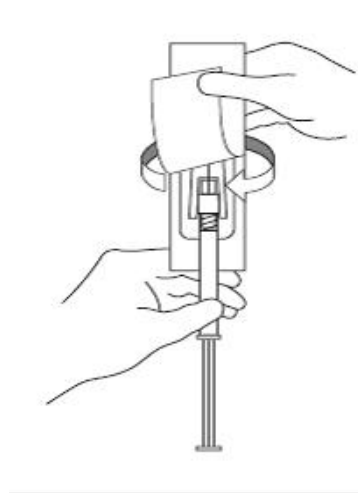
Do wstrzykiwań do MIĘŚNIA POŚLADKOWEGO użyć igły w rozmiarze 1 ½ cala, **22 G** (38,1 mm x 0,72 mm) (igła z **szarą** nasadką).



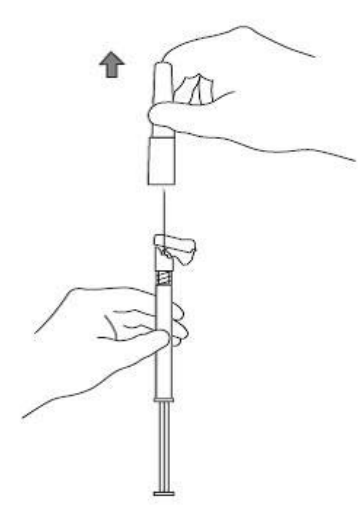
3. Trzymając strzykawkę skierowaną pionowo do góry, zdjąć gumową zatyczkę końcówki ruchem obrotowym.



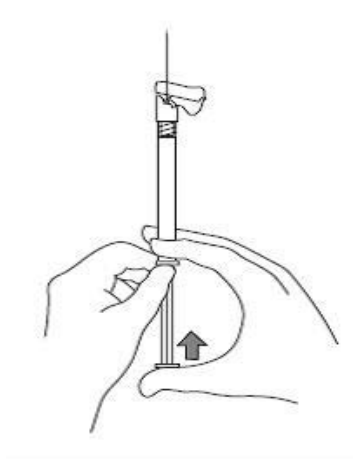
4. Oderwać do połowy zewnętrzną część opakowania blistrowego igły z zabezpieczeniem. Chwycić osłonę igły przez plastikowe opakowanie. Połączyć końcówkę typu luer zabezpieczenia igły ze strzykawką delikatnym ruchem obrotowym w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara.



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

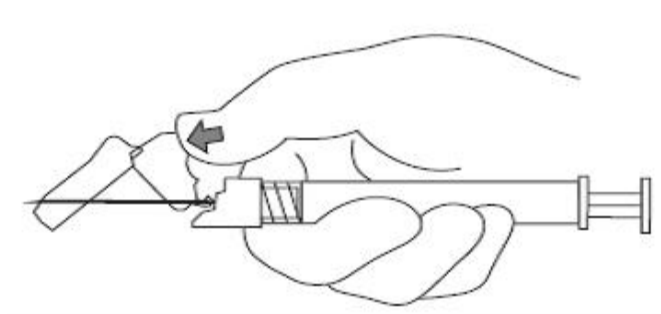


6. Usunąć powietrze ze strzykawki przez naciśnięcie trzonu tłoka strzykawki trzymając ją w pozycji pionowej.

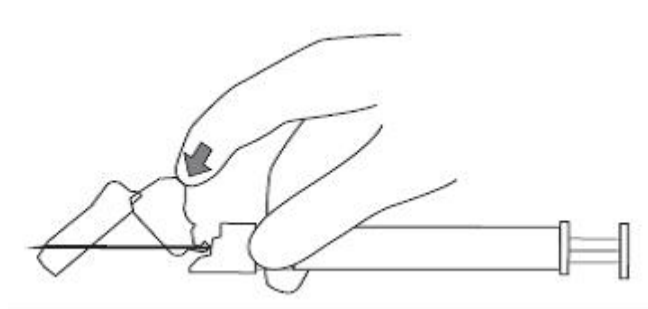


7. Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki domięśniowo do wybranego mięśnia pacjenta — naramiennego lub pośladkowego. **Nie podawać produktu leczniczego dożylnie ani podskórnie.**
8. Po zakończeniu wstrzyknięcia zabezpieczyć igłę za pomocą kciuka lub palca jednej ręki (8a, 8b) lub płaskiej powierzchni (8c).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

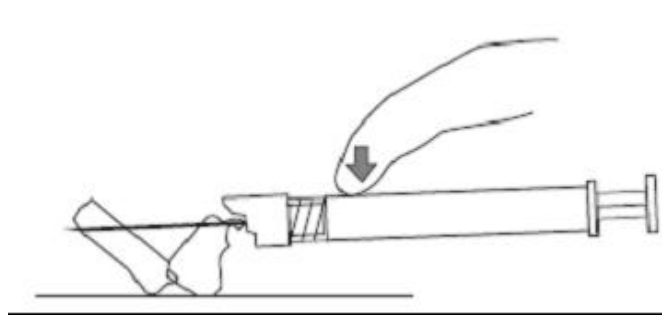
8a



8b



8c



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

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### XEPLION 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Paliperydon

#### Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

#### 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. Inne informacje

### 1. CO TO JEST LEK XEPLION I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

XEPLION 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 ich objawy psychiatryczne 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 występuje. 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.

### 2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU XEPLION

#### Kiedy nie stosować leku XEPLION

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na paliperydon lub którykolwiek z pozostałych składników leku XEPLION.
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na inny lek przeciwpsychotyczny, w tym rysperydon.

#### Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując XEPLION

Nie zbadano stosowania leku XEPLION 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).

Leku XEPLION nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.

Wszystkie leki wykazują działania niepożądane. Niektóre działania niepożądane leku XEPLION mogą powodować pogorszenie objawów innych stanów medycznych. Z tego powodu w trakcie leczenia

lekiem XEPLION 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 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 choruje na padaczkę.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono osłabienie czynności nerek.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono osłabienie czynności wątroby.
- Jeśli u pacjenta występuje przedłużona i (lub) bolesna erekcja.
- Jeśli u pacjenta występuje problem z regulacją temperatury ciała lub przegrzewanie organizmu.
- Jeśli w 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.

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

#### **Stosowanie innych leków**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ze względu na to, że XEPLION działa przede wszystkim w mózgu, oddziaływanie z innymi lekami (lub alkoholem), które działają w mózgu, może spowodować nasilenie objawów niepożądanych, takich jak senność, lub innych oddziaływań na mózg.

Lek XEPLION może powodować obniżenie ciśnienia tętniczego, należy zatem zachować ostrożność, stosując XEPLION jednocześnie z innymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi.

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

Palmitynian paliperydonu 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, palmitynian paliperydonu 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 sądzi, że mogła zajść w ciążę, powinna poinformować o tym lekarza. Nie należy stosować leku XEPLION podczas ciąży, chyba że zostało to omówione z lekarzem. XEPLION może przeniknąć z organizmu matki do dziecka wraz z mlekiem z piersi i zaszkodzić dziecku. Dlatego podczas stosowania leku XEPLION nie należy karmić piersią.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Podczas leczenia lekiem XEPLION 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 obsługiwanie maszyn.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku XEPLION**

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 150 mg, czyli jest w zasadzie produktem „niezawierającym sodu”.

## **3. JAK STOSOWAĆ LEK XEPLION**

Lek XEPLION 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. XEPLION będzie podawany w postaci zastrzyku domięśniowego w górną część ramienia lub pośladek. Pierwszy (150 mg) i drugi (100 mg) zastrzyk palmitynianu paliperydonu zostaną wykonane z około 1 tygodniowym odstępem. Następnie będzie wykonywany zastrzyk (w dawce z zakresu od 25 mg do 150 mg) raz w miesiącu. W zależności od występujących u pacjenta objawów lekarz może zwiększyć lub zmniejszyć podawaną dawkę leku o jeden poziom podczas zaplanowanego, comiesięcznego zastrzyku.

### **Zaburzenia czynności nerek**

Jeśli pacjent ma łagodne zaburzenia czynności nerek, lekarz może zmniejszyć dawkę. Nie należy stosować leku XEPLION w przypadku umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności nerek.

### **Pacjenci w podeszłym wieku**

U pacjentów w podeszłym wieku z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek lekarz może zmniejszyć dawkę leku.

### **Zaburzenia czynności wątroby**

Należy zachować ostrożność, stosując XEPLION u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### **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 zadecyduje 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, XEPLION może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niezbyt często może wystąpić 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”). W takim przypadku należy natychmiast zgłosić się do

lekarza.

U osób w podeszłym wieku z ołepieniem stosowanie leków z tej samej grupy co XEPLION wiązało się z występowaniem działań niepożądanych, w tym nagłego osłabienia lub drętwienia mięśni twarzy, ramion lub nóg, niewyraźnej mowy lub niewyraźnego widzenia. Objawy te mogą się wiązać z udarem mózgu. Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, nawet przez krótki czas, należy natychmiast zgłosić się do lekarza (patrz punkt 2: Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek XEPLION).

Częstość występowania potencjalnych działań niepożądanych zdefiniowano za pomocą następującej konwencji:

bardzo często (dotyczą więcej niż 1 pacjenta na 10)

często (dotyczą od 1 do 10 pacjentów na 100)

niezbyt często (dotyczą od 1 do 10 pacjentów na 1000)

rzadko (dotyczą od 1 do 10 pacjentów na 10 000)

bardzo rzadko (dotyczą mniej niż 1 pacjenta na 10 000)

nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

#### **Bardzo często występujące działania niepożądane**

- problemy związane ze snem;
- ból głowy.

#### **Często występujące działania niepożądane:**

Jednym z najlepiej poznanych działań niepożądanych związanych z paliperydonem jest zespół zaburzeń ruchowych, znanych jako zaburzenia pozapiramidowe. Do objawów mogą należeć: nieprawidłowe ruchy mięśni, nieprawidłowe ruchy ust, języka lub szczęki, szczękocisk, ślinienie, powolne lub utrzymujące się skurcze mięśni, sztywność mięśni powodująca szarpane ruchy, powolny krok z powłóceniem nogami, przykurcze mięśniowe, drżenie (dygot), nieprawidłowe ruchy gałki ocznej, mimowolne skurcze mięśni, przedłużające się skurcze mięśni szyi powodujące nienaturalną pozycję głowy, spowolnienie ruchów lub niepokój ruchowy. Niekiedy te działania niepożądane można leczyć innymi lekami w trakcie leczenia paliperydonem.

Do innych często występujących działań niepożądanych należą:

- ból lub inne reakcje (takie jak obrzęk) w miejscu wstrzyknięcia. W razie bólu po wstrzyknięciu należy porozmawiać na ten temat z lekarzem. Postara się on zapewnić dalsze podawanie leku w sposób jak najbardziej minimalizujący dyskomfort;
- zakażenie nosa, gardła lub w obrębie klatki piersiowej;
- zwiększenie masy ciała, wysokie stężenie cukru we krwi, wysokie stężenie trójglicerydów (tłuszczów) we krwi;
- drażliwość;
- pobudzenie;
- odczuwanie zawrotów głowy, senności lub zmniejszenie czujności;
- wewnętrzny niepokój;
- przyspieszony rytm serca;
- wysokie ciśnienie krwi;
- nudności, wymioty, ból lub uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, biegunka, zaparcia, ból zębów;
- wysypka;
- bóle pleców i kończyn;
- osłabienie, zmęczenie (znużenie).

#### **Niezbyt często występujące działania niepożądane:**

- reakcja alergiczna;
- wysokie stężenie hormonu o nazwie prolaktyna wykrywany w badaniu krwi (który może, ale nie musi, powodować różne objawy). Do objawów związanych z wysokim stężeniem prolaktyny, jeśli wystąpią, mogą należeć:
  - u mężczyzn: obrzęk piersi, trudności z erekcją lub jej utrzymaniem albo inne

- zaburzenia seksualne
    - u kobiet: wyciek mleka z piersi, brak miesiączki lub inne problemy związane z miesiączkowaniem
- zwiększone stężenie insuliny (hormonu kontrolującego poziom cukru we krwi) we krwi, zwiększenie lub zmniejszenie apetytu, podwyższone stężenie cholesterolu we krwi;
- niepokój ruchowy, koszmary senne;
- omdlenia, drgawki (napady), problemy związane z mową, nagła potrzeba poruszania różnymi częściami ciała, zawroty głowy po wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej;
- niewyraźne widzenie;
- uczucie wirowania w głowie (zawroty głowy);
- nieprawidłowy zapis EKG (elektrokardiogramu), powolny rytm pracy serca, przyspieszenie rytmu serca po wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej, uczucie trzepotania lub kołatania w piersi (palpitacja) lub wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG;
- spadek ciśnienia krwi po wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej (w wyniku tego niektóre osoby przyjmujące paliperydon mogą odczuwać zawroty głowy lub zemdleć po nagłym wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej);
- zwiększenie wydzielania śliny, suchość w ustach;
- pokrzywka, świąd;
- uczucie sztywności stawów i (lub) mięśni, bóle mięśni;
- u mężczyzn: powiększenie piersi, problemy z erekcją, zaburzenia seksualne; u kobiet: wyciek mleka z piersi, brak miesiączki lub inne problemy związane z miesiączkowaniem;
- świąd w miejscu wstrzyknięcia.

**Rzadko występujące działania niepożądane:**

- złośliwy zespół neuroleptyczny (dezorientacja, ograniczenie lub utrata świadomości, wysoka gorączka oraz silna sztywność mięśni), nagły brak dopływu krwi do mózgu (udar mózgu);
- ruchy rotacyjne gałek ocznych (wywracanie gałek ocznych do tyłu); zaburzenia ruchów gałek ocznych;
- wysypka skórna związana ze stosowaniem leku;
- sztywność karku;
- wydzielina z piersi;
- ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, mały guzek w miejscu wstrzyknięcia.

Poniżej przedstawiono listę dodatkowych działań niepożądanych, które zgłaszano w przypadku przyjmowania paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu:

**Często występujące działania niepożądane:**

- zakażenie nosa i gardła;
- kaszel, ból gardła i górnych dróg oddechowych, zatkanie nosa;
- niestrawność;
- ból stawów.

**Niezbyt często występujące działania niepożądane:**

- zakażenia dróg moczowych;
- zaburzenia snu;
- przyspieszenie rytmu serca związane z oddychaniem;
- obniżenie ciśnienia tętniczego;
- wzmożone oddawanie gazów;
- ból mięśni;
- trudności w oddawaniu moczu;
- zwiększony zastój płynów w tkankach (obrzęk).

**Rzadko występujące działania niepożądane:**

- nagły obrzęk ust i oczu razem z utrudnionym oddychaniem



- nagłe osłabienie lub drętwienie mięśni twarzy, ramion lub nóg, zwłaszcza jednostronne, niewyraźna mowa nawet przez czas krótszy niż 24 godziny (mini-udar); drgawki z drżeniem i napięciem mięśni;
- blok przewodnictwa w lewej części serca;
- spowolniony przepływ krwi;
- niedrożność jelita cienkiego;
- wysypka i krosty na skórze;
- nietrzymanie moczu;
- powiększenie piersi, ból piersi, wytrysk wsteczny nasienia do pęcherza moczowego.

**Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania:**

- zapalenie płuc spowodowane wciągnięciem treści żołądka do płuc;
- obrzęk języka;
- przedłużona i bolesna erekcja. Jeśli przedłużona i bolesna erekcja nie ustąpi w ciągu 3-4 godzin, pacjent powinien zgłosić się do lekarza;
- zakrzepy krwi w żyłach, w szczególności w nogach (do objawów należą: opuchnięcie, ból i zaczerwienienie nogi), które to zakrzepy mogą się przemieścić poprzez naczynia do płuc, powodując ból w klatce piersiowej i trudności z oddychaniem. W przypadku zauważenia któregośkolwiek z tych objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Paliperydon jest związkiem chemicznym powstającym w wyniku przemiany rysperydonu w ludzkim organizmie, dlatego jakiegokolwiek działania niepożądane, które mogą pojawiać się po zażyciu rysperydonu, mogą również wystąpić po zażyciu leku XEPLION. Aby uzyskać więcej informacji na temat tych działań niepożądanych, należy porozmawiać z lekarzem.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK XEPLION

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku XEPLION 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, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. INNE INFORMACJE

### Co zawiera lek XEPLION

Substancją czynną leku jest paliperydon.

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

Ponadto lek zawiera:

Polisorbat 20

Glikol polietylenowy 4000

Kwas cytrynowy jednowodny

Wodorooortofosforan 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 wstępnie strzykawce. Lek dostarczany jest przez gabinet lekarski lub szpital.

Opakowanie zawiera:

- ampułkostrzykawkę
- 2 igły z zabezpieczeniem (22G 1,5 cala [38,1 mm x 0,72 mm] oraz 23G 1 cal [25,4 mm x 0,64 mm]).

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Janssen-Cilag International 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 N.V./S.A.  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **България**

Представителство на Johnson & Johnson,  
Тел.: +359 2 489 9400

#### **Magyarország**

JANSSEN-CILAG Kft.  
Tel. : +36 23 513-800

#### **Česká republika**

JANSSEN-CILAG s.r.o.  
Tel: +420 227 012 222

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Norge**

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

#### **Eesti**

JANSSEN-CILAG  
Tel.: + 372 617 7410

#### **Österreich**

JANSSEN-CILAG PHARMA GmbH  
Tel: +43 1 610 300

#### **Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG  
Τηλ: +30 210 80 90 000

#### **Polska**

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

**España**

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

**France**

JANSSEN-CILAG  
Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 567

**Ísland**

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

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02/2510.1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z.o.o. filiāle  
Latvijā  
Talr. +371 6789 3561

**Lietuva**

Johnson & Johnson UAB  
Tel.: +370 5 278 68 88

**Data zatwierdzenia ulotki:**

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

**Portugal**

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,  
LDA  
Tel: +351 21-4368835

**România**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

JOHNSON & JOHNSON S.R.O,  
Tel: +421 233 552 600

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

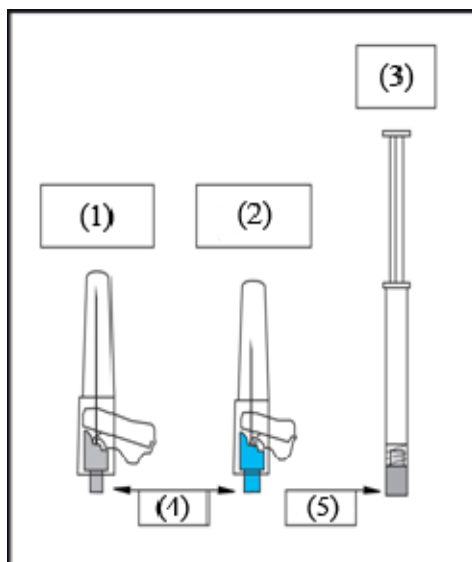
**United Kingdom**

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

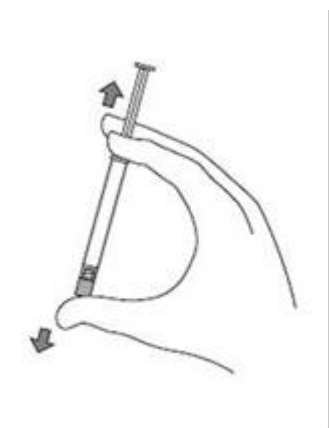
Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Przed podaniem należy obejrzeć, czy nie ma w zawieszynie ciał obcych. Jeśli w strzykawce zauważalne są ciała obce, nie używać produktu leczniczego.

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)].



- (1) 22 G x 1 ½ cala (szara nasadka)
- (2) 23 G x 1 cal (niebieska nasadka)
- (3) Ampułkostrzykawka
- (4) Nasadka
- (5) Zatyczka końcówki

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

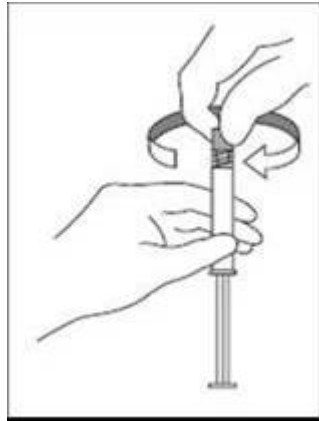


2. Wybrać odpowiednią igłę.

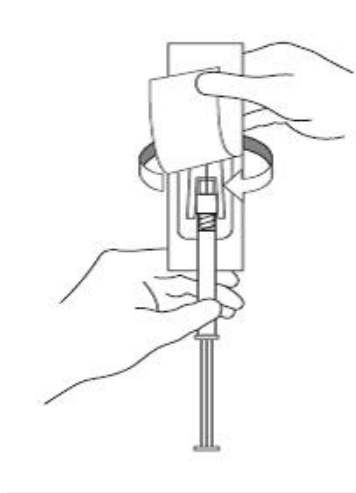
Do wstrzykiwań do MIĘŚNIA NARAMIENNEGO u pacjentów o masie ciała <90 kg należy użyć igłę 1 cal, **23 G** (25,4 mm x 0,64 mm) (igła z **niebieską** nasadką). Jeśli masa ciała pacjenta wynosi  $\geq 90$  kg, użyć igłę 1,5 cala, **22 G** (38,1 mm x 0,72 mm) (igła z **szarą nasadką**).

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).

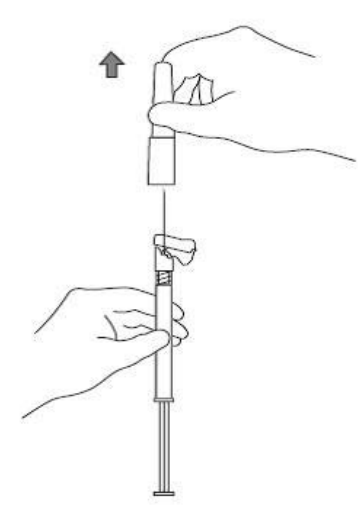
3. Trzymając strzykawkę skierowaną pionowo do góry, zdjąć gumową zatyczkę końcówki ruchem obrotowym.



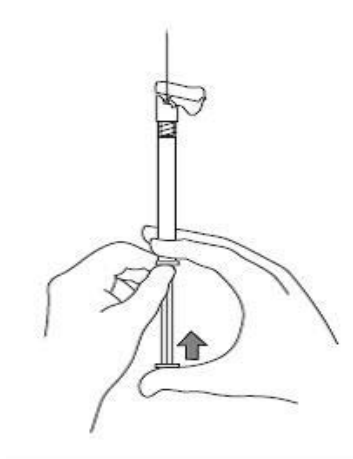
4. Oderwać do połowy zewnętrzną część opakowania blistrowego igły z zabezpieczeniem. Chwycić osłonę igły przez plastikowe opakowanie. Połączyć końcówkę typu luer zabezpieczenia igły ze strzykawką delikatnym ruchem obrotowym w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara.



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

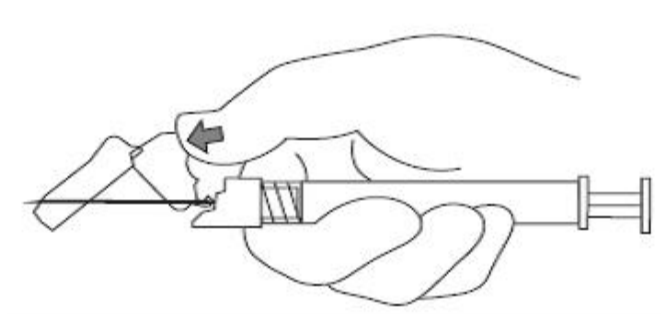


6. Usunąć powietrze ze strzykawki przez naciśnięcie trzonu tłoka strzykawki trzymając ją w pozycji pionowej.

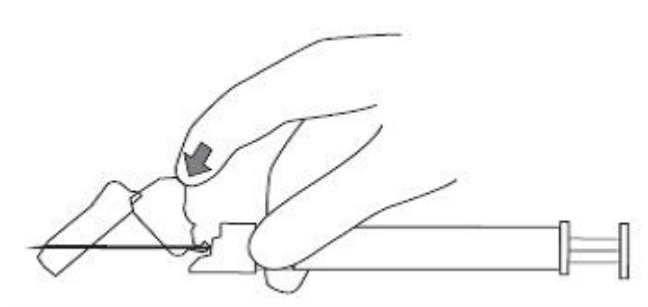


7. Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki domięśniowo do wybranego mięśnia pacjenta — naramiennego lub pośladkowego. **Nie podawać produktu leczniczego dożylnie ani podskórnie.**
8. Po zakończeniu wstrzyknięcia zabezpieczyć igłę za pomocą kciuka lub palca jednej ręki (8a, 8b) lub płaskiej powierzchni (8c).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

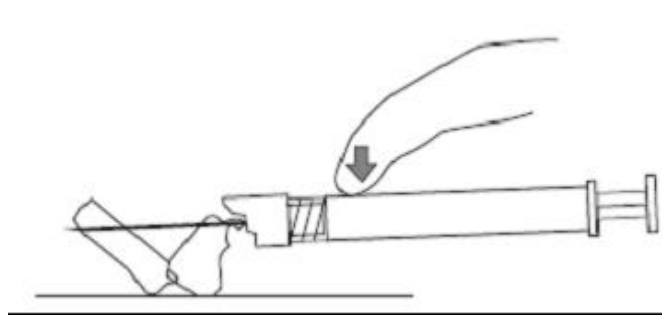
8a



8b



8c



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

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### XEPLION 150 mg i XEPLION 100 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Paliperydon

#### Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

#### 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. Inne informacje

### 1. CO TO JEST LEK XEPLION I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

XEPLION 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 ich objawy psychiatryczne 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 występuje. 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.

### 2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU XEPLION

#### Kiedy nie stosować leku XEPLION

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na paliperydon lub którykolwiek z pozostałych składników leku XEPLION.
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na inny lek przeciwpsychotyczny, w tym rysperydon.

#### Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując XEPLION

Nie zbadano stosowania leku XEPLION 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).

Leku XEPLION nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.

Wszystkie leki wykazują działania niepożądane. Niektóre działania niepożądane leku XEPLION mogą powodować pogorszenie objawów innych stanów medycznych. Z tego powodu w trakcie leczenia



lekiem XEPLION 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 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 choruje na padaczkę.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono osłabienie czynności nerek.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono osłabienie czynności wątroby.
- Jeśli u pacjenta występuje przedłużona i (lub) bolesna erekcja.
- Jeśli u pacjenta występuje problem z regulacją temperatury ciała lub przegrzewanie organizmu.
- Jeśli w 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.

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

#### **Stosowanie innych leków**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ze względu na to, że XEPLION działa przede wszystkim w mózgu, oddziaływanie z innymi lekami (lub alkoholem), które działają w mózgu, może spowodować nasilenie objawów niepożądanych, takich jak senność, lub innych oddziaływań na mózg.

Lek XEPLION może powodować obniżenie ciśnienia tętniczego, należy zatem zachować ostrożność, stosując XEPLION jednocześnie z innymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi.

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

Palmitynian paliperydonu 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, palmitynian paliperydonu 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 sądzi, że mogła zajść w ciążę, powinna poinformować o tym lekarza. Nie należy stosować leku XEPLION podczas ciąży, chyba że zostało to omówione z lekarzem. XEPLION może przeniknąć z organizmu matki do dziecka wraz z mlekiem z piersi i zaszkodzić dziecku. Dlatego podczas stosowania leku XEPLION nie należy karmić piersią.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Podczas leczenia lekiem XEPLION 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 obsługiwanie maszyn.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku XEPLION**

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 100 mg, czyli jest w zasadzie produktem „niezawierającym sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 150 mg, czyli jest w zasadzie produktem „niezawierającym sodu”.

## **3. JAK STOSOWAĆ LEK XEPLION**

Lek XEPLION 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. XEPLION będzie podawany w postaci zastrzyku domięśniowego w górną część ramienia lub pośladek. Pierwszy (150 mg) i drugi (100 mg) zastrzyk palmitynianu paliperydonu zostaną wykonane z około 1 tygodniowym odstępem. Następnie będzie wykonywany zastrzyk (w dawce z zakresu od 25 mg do 150 mg) raz w miesiącu. W zależności od występujących u pacjenta objawów lekarz może zwiększyć lub zmniejszyć podawaną dawkę leku o jeden poziom podczas zaplanowanego, comiesięcznego zastrzyku.

### **Zaburzenia czynności nerek**

Jeśli pacjent ma łagodne zaburzenia czynności nerek, lekarz może zmniejszyć dawkę. Nie należy stosować leku XEPLION w przypadku umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności nerek.

### **Pacjenci w podeszłym wieku**

U pacjentów w podeszłym wieku z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek lekarz może zmniejszyć dawkę leku.

### **Zaburzenia czynności wątroby**

Należy zachować ostrożność, stosując XEPLION u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### **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 zadecyduje 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, XEPLION może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niezbyt często może wystąpić ciężka reakcja alergiczna charakteryzująca się gorączką, obrzękiem ust,

twarży, warg lub języka, dusznością, świądem, wysypką skórą a czasem spadkiem ciśnienia krwi (określana jako „reakcja anafilaktyczna”). W takim przypadku należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

U osób w podeszłym wieku z odepniem stosowanie leków z tej samej grupy co XEPLION wiązało się z występowaniem działań niepożądanych, w tym nagłego osłabienia lub drętwienia mięśni twarzy, ramion lub nóg, niewyraźnej mowy lub niewyraźnego widzenia. Objawy te mogą się wiązać z udarem mózgu. Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, nawet przez krótki czas, należy natychmiast zgłosić się do lekarza (patrz punkt 2: Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek XEPLION).

Częstość występowania potencjalnych działań niepożądanych zdefiniowano za pomocą następującej konwencji:

bardzo często (dotyczą więcej niż 1 pacjenta na 10)

często (dotyczą od 1 do 10 pacjentów na 100)

niezbyt często (dotyczą od 1 do 10 pacjentów na 1000)

rzadko (dotyczą od 1 do 10 pacjentów na 10 000)

bardzo rzadko (dotyczą mniej niż 1 pacjenta na 10 000)

nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

### **Bardzo często występujące działania niepożądane**

- problemy związane ze snem;
- ból głowy.

### **Często występujące działania niepożądane:**

Jednym z najlepiej poznanych działań niepożądanych związanych z paliperydonem jest zespół zaburzeń ruchowych, znanych jako zaburzenia pozapiramidowe. Do objawów mogą należeć: nieprawidłowe ruchy mięśni, nieprawidłowe ruchy ust, języka lub szczęki, szczękocisk, ślinienie, powolne lub utrzymujące się skurcze mięśni, sztywność mięśni powodująca szarpane ruchy, powolny krok z powłóceniem nogami, przykurcze mięśniowe, drżenie (dygot), nieprawidłowe ruchy gałki ocznej, mimowolne skurcze mięśni, przedłużające się skurcze mięśni szyi powodujące nienaturalną pozycję głowy, spowolnienie ruchów lub niepokój ruchowy. Niekiedy te działania niepożądane można leczyć innymi lekami w trakcie leczenia paliperydonem.

Do innych często występujących działań niepożądanych należą:

- ból lub inne reakcje (takie jak obrzęk) w miejscu wstrzyknięcia. W razie bólu po wstrzyknięciu należy porozmawiać na ten temat z lekarzem. Postara się on zapewnić dalsze podawanie leku w sposób jak najbardziej minimalizujący dyskomfort;
- zakażenie nosa, gardła lub w obrębie klatki piersiowej;
- zwiększenie masy ciała, wysokie stężenie cukru we krwi, wysokie stężenie trójglicerydów (tłuszczów) we krwi;
- drażliwość;
- pobudzenie;
- odczuwanie zawrotów głowy, sennaści lub zmniejszenie czujności;
- wewnętrzny niepokój;
- przyspieszony rytm serca;
- wysokie ciśnienie krwi;
- nudności, wymioty, ból lub uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, biegunka, zaparcia, ból zębów;
- wysypka;
- bóle pleców i kończyn;
- osłabienie, zmęczenie (znużenie).

### **Niezbyt często występujące działania niepożądane:**

- reakcja alergiczna;
- wysokie stężenie hormonu o nazwie prolaktyna wykrywany w badaniu krwi (który może, ale nie musi, powodować różne objawy). Do objawów związanych z wysokim stężeniem prolaktyny,

jeśli wystąpią, mogą należeć:

- u mężczyzn: obrzęk piersi, trudności z erekcją lub jej utrzymaniem albo inne zaburzenia seksualne
- u kobiet: wyciek mleka z piersi, brak miesiączki lub inne problemy związane z miesiączkowaniem
- zwiększone stężenie insuliny (hormonu kontrolującego poziom cukru we krwi) we krwi, zwiększenie lub zmniejszenie apetytu, podwyższone stężenie cholesterolu we krwi;
- niepokój ruchowy, koszmary senne;
- omdlenia, drgawki (napady), problemy związane z mową, nagła potrzeba poruszania różnymi częściami ciała, zawroty głowy po wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej;
- niewyraźne widzenie;
- uczucie wirowania w głowie (zawroty głowy);
- nieprawidłowy zapis EKG (elektrokardiogramu), powolny rytm pracy serca, przyspieszenie rytmu serca po wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej, uczucie trzepotania lub kołatania w piersi (palpitacja) lub wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG;
- spadek ciśnienia krwi po wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej (w wyniku tego niektóre osoby przyjmujące paliperydon mogą odczuwać zawroty głowy lub zemdleć po nagłym wstaniu z pozycji siedzącej/leżącej);
- zwiększenie wydzielania śliny, suchość w ustach;
- pokrzywka, świąd;
- uczucie sztywności stawów i (lub) mięśni, bóle mięśni;
- u mężczyzn: powiększenie piersi, problemy z erekcją, zaburzenia seksualne; u kobiet: wyciek mleka z piersi, brak miesiączki lub inne problemy związane z miesiączkowaniem;
- świąd w miejscu wstrzyknięcia.

#### **Rzadko występujące działania niepożądane:**

- złośliwy zespół neuroleptyczny (dezorientacja, ograniczenie lub utrata świadomości, wysoka gorączka oraz silna sztywność mięśni), nagły brak dopływu krwi do mózgu (udar mózgu);
- ruchy rotacyjne gałek ocznych (wywracanie gałek ocznych do tyłu); zaburzenia ruchów gałek ocznych;
- wysypka skórna związana ze stosowaniem leku;
- sztywność karku;
- wydzielina z piersi;
- ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, mały guzek w miejscu wstrzyknięcia.

Poniżej przedstawiono listę dodatkowych działań niepożądanych, które zgłaszano w przypadku przyjmowania paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu:

#### **Często występujące działania niepożądane:**

- zakażenie nosa i gardła;
- kaszel, ból gardła i górnych dróg oddechowych, zatkanie nosa;
- niestrawność;
- ból stawów.

#### **Niezbyt często występujące działania niepożądane:**

- zakażenia dróg moczowych;
- zaburzenia snu;
- przyspieszenie rytmu serca związane z oddychaniem;
- obniżenie ciśnienia tętniczego;
- wzmożone oddawanie gazów;
- ból mięśni;
- trudności w oddawaniu moczu;
- zwiększony zastój płynów w tkankach (obrzęk).

**Rzadko występujące działania niepożądane:**

- nagły obrzęk ust i oczu razem z utrudnionym oddychaniem
- nagłe osłabienie lub drętwienie mięśni twarzy, ramion lub nóg, zwłaszcza jednostronne, niewyraźna mowa nawet przez czas krótszy niż 24 godziny (mini-udar); drgawki z drżeniem i napięciem mięśni;
- blok przewodnictwa w lewej części serca;
- spowolniony przepływ krwi;
- niedrożność jelita cienkiego;
- wysypka i krosty na skórze;
- nietrzymanie moczu;
- powiększenie piersi, ból piersi, wytrysk wsteczny nasienia do pęcherza moczowego.

**Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania:**

- zapalenie płuc spowodowane wciągnięciem treści żołądka do płuc;
- obrzęk języka;
- przedłużona i bolesna erekcja. Jeśli przedłużona i bolesna erekcja nie ustąpi w ciągu 3-4 godzin, pacjent powinien zgłosić się do lekarza;
- zakrzepy krwi w żyłach, w szczególności w nogach (do objawów należą: opuchnięcie, ból i zaczerwienienie nogi), które to zakrzepy mogą się przemieścić poprzez naczynia do płuc, powodując ból w klatce piersiowej i trudności z oddychaniem. W przypadku zauważenia któregośkolwiek z tych objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Paliperydon jest związkiem chemicznym powstającym w wyniku przemiany rysperydonu w ludzkim organizmie, dlatego jakiegokolwiek działania niepożądane, które mogą pojawiać się po zażyciu rysperydonu, mogą również wystąpić po zażyciu leku XEPLION. Aby uzyskać więcej informacji na temat tych działań niepożądanych, należy porozmawiać z lekarzem.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK XEPLION

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku XEPLION 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, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. INNE INFORMACJE

**Co zawiera lek XEPLION**

Substancją czynną leku jest paliperydon.

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

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

Ponadto lek zawiera:

Polisorbat 20  
Glikol polietylenowy 4000  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Wodorooortofosforan 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 wstępnie strzykawce. Lek dostarczany jest przez gabinet lekarski lub szpital.

Opakowanie zawiera:

- ampułkostrzykawkę
- 2 igły z zabezpieczeniem (22G 1,5 cala [38,1 mm x 0,72 mm] oraz 23G 1 cal [25,4 mm x 0,64 mm]).

Opakowanie do rozpoczęcia leczenia zawiera dwie dawki początkowe: opakowanie zawierające pierwszą dawkę rozpoczynającą leczenie wynoszącą 150 mg paliperydonu i opakowanie zawierające drugą dawkę rozpoczynającą leczenie wynoszącą 100 mg paliperydonu.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Janssen-Cilag International 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 N.V./S.A.  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **България**

Представителство на Johnson & Johnson,  
Тел.: +359 2 489 9400

#### **Magyarország**

JANSSEN-CILAG Kft.  
Tel. : +36 23 513-800

#### **Česká republika**

JANSSEN-CILAG s.r.o.  
Tel: +420 227 012 222

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Norge**

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

**Eesti**

JANSSEN-CILAG  
Tel.: + 372 617 7410

**Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG  
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 44 44

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 567

**Ísland**

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

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02/2510.1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z.o.o. filiāle  
Latvijā  
Talr. +371 6789 3561

**Lietuva**

Johnson & Johnson UAB  
Tel.: +370 5 278 68 88

**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 21-4368835

**România**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

JOHNSON & JOHNSON S.R.O,  
Tel: +421 233 552 600

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Data zatwierdzenia ulotki:**

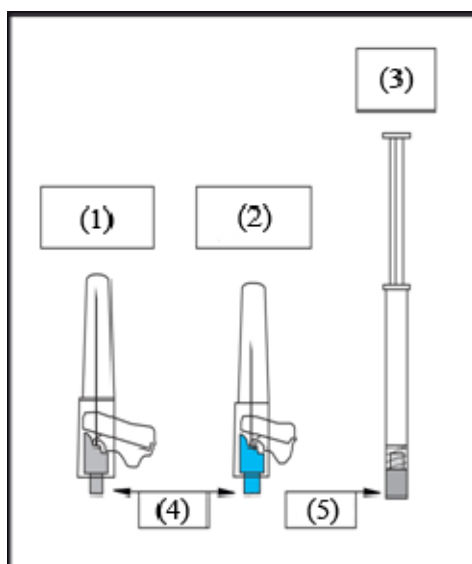
Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

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 strzykawce zauważalne są ciała obce, nie używać produktu leczniczego.

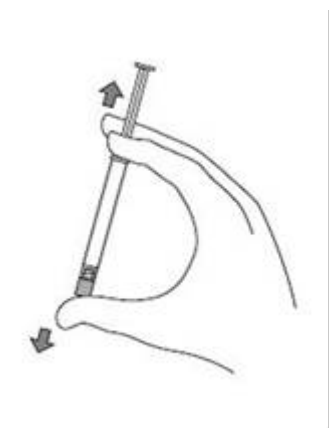
Opakowanie zawiera napełnioną ampułkostrzykawkę oraz 2 igły z zabezpieczeniem [22G 1,5 cala (0,72 mm x 38,1 mm) oraz 23G 1 cal (0,64 mm x 25,4 mm)].

XEPLION jest też dostępny w opakowaniach do rozpoczęcia leczenia, zawierających także drugą napełnioną wstępnie strzykawkę i 2 dodatkowe igły z zabezpieczeniem.



- (1) 22 G x 1 ½ cala (szara nasadka)
- (2) 23 G x 1 cal (niebieska nasadka)
- (3) Ampułkostrzykawka
- (4) Nasadka
- (5) Zatyczka końcówki

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



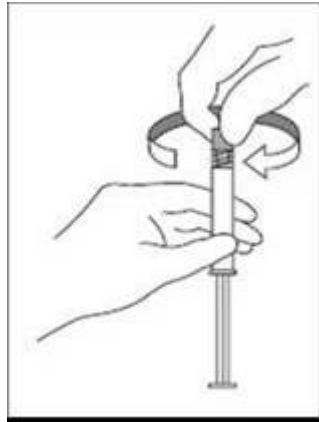
2. Wybrać odpowiednią igłę.

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  $\geq 90$  kg, użyć igłę 1,5 cala, **22 G** (38,1 mm x 0,72 mm) (igła z **szarą nasadką**).

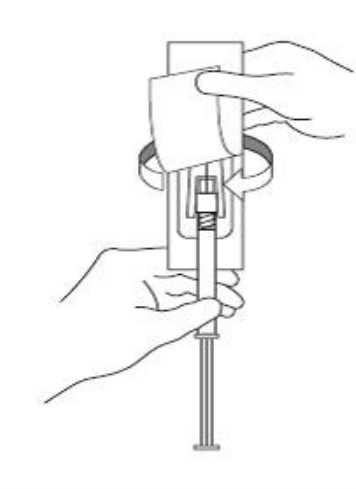


Do wstrzykiwań do MIĘŚNIA POŚLADKOWEGO użyć igły w rozmiarze 1 ½ cala, 22 G (38,1 mm x 0,72 mm) (igła z szarą nasadką).

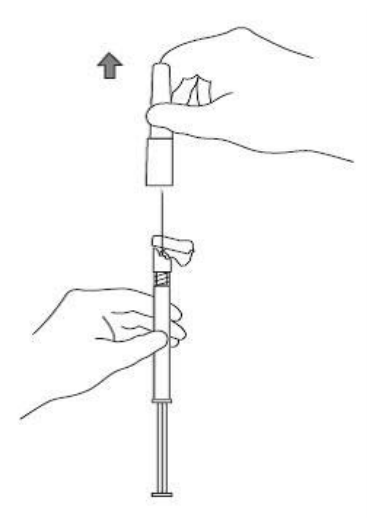
3. Trzymając strzykawkę skierowaną pionowo do góry, zdjąć gumową zatyczkę końcówki ruchem obrotowym.



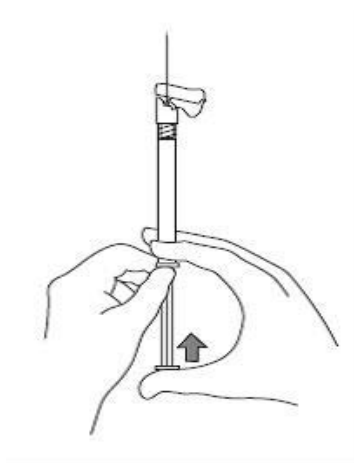
4. Oderwać do połowy zewnętrzną część opakowania blistrowego igły z zabezpieczeniem. Chwycić osłonę igły przez plastikowe opakowanie. Połączyć końcówkę typu luer zabezpieczenia igły ze strzykawką delikatnym ruchem obrotowym w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara.



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

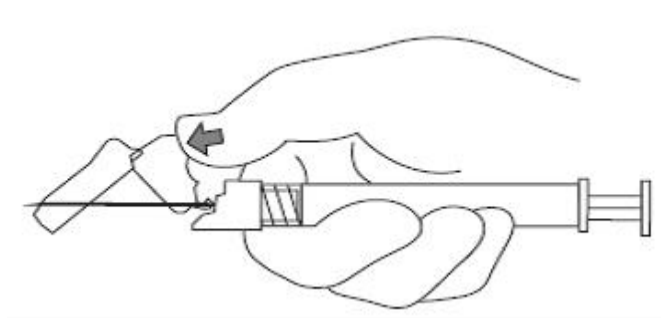


6. Usunąć powietrze ze strzykawki przez naciśnięcie trzonu tłoka strzykawki trzymając ją w pozycji pionowej.

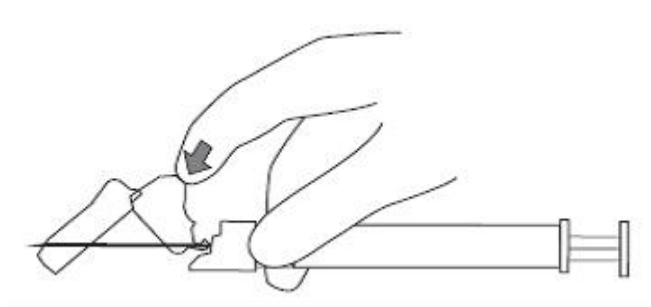


7. Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki domięśniowo do wybranego mięśnia pacjenta — naramiennego lub pośladkowego. **Nie podawać produktu leczniczego dożylnie ani podskórnie.**
8. Po zakończeniu wstrzyknięcia zabezpieczyć igłę za pomocą kciuka lub palca jednej ręki (8a, 8b) lub płaskiej powierzchni (8c).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

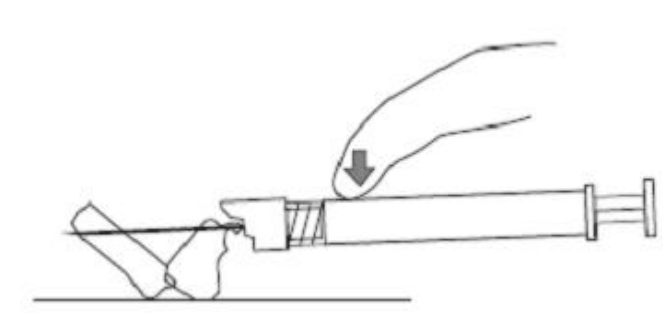
8a



8b



8c



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