

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xeplion 25 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Xeplion 50 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Xeplion 75 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Xeplion 100 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Xeplion 150 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

25 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă 39 mg, echivalent cu paliperidonă 25 mg.

50 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă 78 mg, echivalent cu paliperidonă 50 mg.

75 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă 117 mg, echivalent cu paliperidonă 75 mg.

100 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă 156 mg, echivalent cu paliperidonă 100 mg.

150 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă 234 mg, echivalent cu paliperidonă 150 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

Suspensia este albă până la aproape albă. Suspensia are pH neutru (aproximativ 7,0).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xeplion este indicat în tratamentul de întreținere al schizofreniei la pacienții adulți stabilizați cu paliperidonă sau risperidonă.

La pacienții adulți selectați cu schizofrenie și care au răspuns anterior la administrarea orală a paliperidonei sau risperidonei, se poate administra Xeplion fără stabilizare anterioară cu un tratament pe cale orală dacă simptomele psihotice sunt ușoare până la moderate și este necesar un tratament injectabil cu eliberare prelungită.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul de inițiere recomandat cu Xeplion este o doză de 150 mg în ziua 1 de tratament și o doză de 100 mg o săptămână mai târziu (ziua 8), ambele administrate în mușchiul deltoid în scopul obținerii rapide a concentrațiilor terapeutice (vezi pct. 5.2). A treia doză trebuie administrată la o lună după a doua doză de inițiere. Doza lunară de întreținere recomandată este de 75 mg; anumiți pacienți pot

beneficia de doze mai mici sau mai mari din intervalul recomandat cuprins între 25 și 150 mg, în funcție de tolerabilitatea și/sau eficacitatea individuală a pacientului. Pacienții supraponderali sau obezi pot necesita doze la limita superioară a intervalului (vezi pct. 5.2). După a doua doză de inițiere, dozele lunare de întreținere pot fi administrate fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal.

Ajustarea dozei de întreținere poate fi efectuată lunar. Atunci când se fac ajustări ale dozei trebuie luate în considerare caracteristicile de eliberare prelungită ale Xeplion (vezi pct. 5.2), dat fiind faptul că efectul complet al dozelor de întreținere poate să nu se observe timp de câteva luni.

Trecerea de la paliperidona cu eliberare prelungită administrată oral sau risperidona administrată oral la Xeplion

La inițierea tratamentului cu Xeplion, se poate întrerupe tratamentul cu paliperidonă sau risperidonă cu administrare orală utilizate anterior. Unii pacienți pot beneficia de retragere treptată. Tratamentul cu Xeplion trebuie inițiat conform indicațiilor de la începutul punctului 4.2.

Trecerea de la risperidona injectabilă cu acțiune prelungită la Xeplion

La trecerea pacienților de pe tratamentul cu risperidonă injectabilă cu acțiune prelungită, se inițiază tratamentul cu Xeplion în locul următoarei injecții programate. După aceasta, administrarea Xeplion trebuie continuată la intervale lunare. Nu este necesar regimul dozelor de inițiere la interval de o săptămână incluzând administrarea injectabilă intramusculară (ziua 1 și respectiv, ziua 8), descris mai sus, la punctul 4.2. Pacienții stabiliți anterior cu diferite doze de risperidonă injectabilă cu acțiune prelungită pot obține o expunere similară la paliperidonă la starea de echilibru, în timpul tratamentului de întreținere cu doze lunare de Xeplion, în conformitate cu următoarele:

Dozele de risperidonă injectabilă cu acțiune prelungită și de Xeplion necesare pentru obținerea unei expuneri similare la paliperidonă în stare de echilibru

Doza anterioară de risperidonă injectabilă cu acțiune prelungită	Xeplion injectabil
25 mg la interval de 2 săptămâni	50 mg pe lună
37,5 mg la interval de 2 săptămâni	75 mg pe lună
50 mg la interval de 2 săptămâni	100 mg pe lună

Întreruperea medicamentelor antipsihotice trebuie făcută în concordanță cu informațiile de prescriere corespunzătoare. Dacă tratamentul cu Xeplion este întrerupt, trebuie avute în vedere caracteristicile sale de eliberare prelungită. Trebuie reevaluată periodic necesitatea continuării administrării medicamentelor pentru simptomele extrapiramidale existente (SEP).

Dozele omise

Evitarea dozelor omise

Se recomandă ca a doua doză de inițiere cu Xeplion să se administreze la o săptămână după prima doză. Pentru a se evita omiterea unei doze, pacienților li se poate administra a doua doză cu 4 zile înainte sau după intervalul de o săptămână (ziua 8). În mod similar, după regimul de inițiere se recomandă a se administra lunar a treia și următoarele injecții. Pentru a se evita omiterea unei doze lunare, pacienților li se poate administra injecția cu până la 7 zile înainte sau după termenul de o lună.

Dacă data planificată pentru a doua injecție cu Xeplion (ziua 8 ± 4 zile) este omisă, reinițierea recomandată depinde de perioada de timp care a trecut de la prima injecție administrată pacientului.

A doua doză de inițiere omisă (< 4 săptămâni de la prima injecție)

Dacă de la prima injecție au trecut mai puțin de 4 săptămâni, pacientului trebuie să i se administreze a doua injecție de 100 mg cât mai rapid posibil, în mușchiul deltoid. O a treia injecție de Xeplion de 75 mg, fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal, se va administra la 5 săptămâni de la prima injecție

(independent de momentul celei de-a doua injecții). În continuare trebuie urmat ciclul lunar normal de injecții, fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal, cu doze de 25 mg până la 150 mg, în funcție de tolerabilitatea și/sau eficacitatea individuală a pacientului.

A doua doză de inițiere omisă (4-7 săptămâni de la prima injecție)

Dacă de la prima injecție cu Xeplion au trecut între 4 și 7 săptămâni, reluați dozarea cu două injecții de 100 mg după cum urmează:

1. o injecție în mușchiul deltoid cât mai rapid posibil,
2. o altă injecție în mușchiul deltoid după o săptămână,
3. reluarea ciclului lunar normal de injecții, fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal, cu doze de 25 mg până la 150 mg, în funcție de tolerabilitatea și/sau eficacitatea individuală a pacientului.

A doua doză de inițiere omisă (> 7 săptămâni de la prima injecție)

Dacă de la prima injecție cu Xeplion au trecut mai mult de 7 săptămâni, se inițiază dozarea conform indicațiilor pentru prima inițiere recomandată cu Xeplion, de mai sus.

Doza lunară de întreținere omisă (de la 1 lună până la 6 săptămâni)

După inițiere, ciclul recomandat de administrare a injecțiilor cu Xeplion este lunar. Dacă de la ultima injecție au trecut mai puțin de 6 săptămâni, doza stabilită anterior trebuie administrată cât mai curând posibil, urmată de injecții la intervale lunare.

Doza lunară de întreținere omisă (> 6 săptămâni până la 6 luni)

Dacă de la ultima injecție cu Xeplion au trecut mai mult de 6 săptămâni, recomandarea este după cum urmează:

Pentru pacienții stabilizați cu doze între 25 și 100 mg:

1. o injecție în mușchiul deltoid cât mai curând posibil cu aceeași doză cu care pacientul a fost stabilizat anterior
2. o altă injecție în mușchiul deltoid (aceeași doză) după o săptămână (ziua 8)
3. reluarea ciclului lunar normal de injecții fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal, cu doze de 25 mg până la 150 mg, în funcție de tolerabilitatea și/sau eficacitatea individuală a pacientului

Pentru pacienții stabilizați cu doză de 150 mg:

1. o injecție în mușchiul deltoid cât mai curând posibil cu o doză de 100 mg
2. o altă injecție în mușchiul deltoid după o săptămână (ziua 8) cu o doză de 100 mg
3. reluarea ciclului lunar normal de injecții fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal, cu doze de 25 mg până la 150 mg, în funcție de tolerabilitatea și/sau eficacitatea individuală a pacientului

Doza lunară de întreținere omisă (> 6 luni)

Dacă de la prima injecție cu Xeplion au trecut mai mult de 6 luni, inițiază dozarea conform indicațiilor pentru prima inițiere recomandată cu Xeplion, de mai sus.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici

Eficacitatea și siguranța la vârstnicii > 65 ani nu au fost stabilite.

În general, doza de Xeplion recomandată la pacienții vârstnici cu funcție renală normală este aceeași ca la pacienții adulți mai tineri cu funcție renală normală. Cu toate acestea, din cauza faptului că pacienții vârstnici pot avea o funcție renală diminuată, poate fi necesară ajustarea dozelor (vezi *Insuficiența renală* de mai jos, pentru recomandările de doze la pacienții cu disfuncție renală).

Insuficiența renală

Xeplion nu a fost studiat sistematic la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei ≥ 50 până la < 80 ml/min), tratamentul de inițiere recomandat cu Xeplion este cu o doză de 100 mg în ziua 1 de tratament și de 75 mg o săptămână mai târziu, ambele administrate în mușchiul deltoid. Doza lunară de întreținere

recomandată este de 50 mg, cu un interval cuprins între 25 și 100 mg, în funcție de tolerabilitatea pacientului și/sau eficacitatea tratamentului.

Xeplion nu este recomandat în cazul pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance al creatininei < 50 ml/min) (vezi pct. 4.4).

Insuficiența hepatică

Bazat pe experiența cu paliperidona cu administrare orală, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu este necesară ajustarea dozei. Deoarece nu a fost studiată administrarea paliperidonei la pacienții cu insuficiență hepatică severă, în cazul acestor pacienți se recomandă precauție (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea produsului Xeplion la copiii și adolescenții < 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Xeplion este destinat numai pentru administrare intramusculară. Nu trebuie administrat în niciun alt mod. Se va injecta lent, profund în mușchiul deltoid sau gluteal. Fiecare injecție trebuie administrată de către un cadru medical calificat. Administrarea trebuie să se efectueze într-o singură injecție. Doza nu trebuie administrată în injecții divizate.

Dozele de inițiere din zilele 1 și 8 trebuie administrate ambele în mușchiul deltoid, în scopul obținerii rapide a concentrațiilor terapeutice (vezi pct. 5.2). După a doua doză de inițiere, dozele lunare de întreținere pot fi administrate fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal. O trecere de la mușchiul gluteal la cel deltoid (și invers) trebuie luată în considerare în cazul durerilor la locul de injectare, dacă disconfortul la locul de injectare nu este bine tolerat (vezi pct. 4.8). Se recomandă, de asemenea, alternanța între părțile stângă și dreaptă (vezi mai jos).

Pentru instrucțiunile de utilizare și manipulare a produsului Xeplion, a se vedea prospectul (informații destinate profesioniștilor din domeniul sănătății).

Administrarea în mușchiul deltoid

Dimensiunea recomandată a acului pentru administrarea inițială și de întreținere a Xeplion la nivelul mușchiului deltoid este determinată de greutatea pacientului. Pentru cei cu greutate ≥ 90 kg, se recomandă acul de seringă de 1½ inci, calibru 22 (38,1 mm x 0,72 mm). Pentru cei cu greutate < 90 kg, se recomandă acul de seringă de 1 inci, calibru 23 (25,4 mm x 0,64 mm). Injecțiile în mușchiul deltoid trebuie alternate între cei doi mușchi deltoizi.

Administrarea în mușchiul gluteal

Dimensiunea recomandată a acului de seringă pentru administrarea de întreținere a Xeplion la nivelul mușchiului gluteal este de 1½ inci, calibru 22 (38,1 mm x 0,72 mm). Administrarea trebuie efectuată în cadranul supero-extern al regiunii gluteale. Injecțiile în mușchiul gluteal trebuie alternate între cei doi mușchi gluteali.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la risperidonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea la pacienții aflați într-o stare de agitație acută sau stare psihotică severă

Xeplion nu trebuie utilizat pentru gestionarea stărilor de agitație acută sau a stărilor psihotice severe în care trebuie asigurat controlul imediat al simptomelor.

Intervalul QT

Se recomandă precauție atunci când paliperidona este prescrisă pacienților cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute sau antecedente familiale de QT prelungit și în cazul utilizării concomitente cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT.

Sindromul neuroleptic malign

Sindromul neuroleptic malign (SNM), caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate a sistemului nervos vegetativ, conștientă alterată și concentrații serice mari ale creatinfosfokinazei, a fost raportat în asociere cu administrarea de paliperidonă. Semnele clinice suplimentare pot include mioglobinuria (rabdomioliza) și insuficiența renală acută. Dacă un pacient dezvoltă semne sau simptome care indică SNM, administrarea paliperidonei trebuie întreruptă.

Dischinezia tardivă

Medicamentele cu proprietăți antagoniste față de receptorii dopaminergici au fost asociate cu inducerea dischineziei tardive caracterizată prin mișcări ritmice, involuntare, predominant la nivelul limbii și/sau feței. Dacă apar semne și simptome de dischinezie tardivă, trebuie avută în vedere întreruperea administrării tuturor antipsihoticelor, incluzând paliperidona.

Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză

În cazul administrării Xeplion, s-au raportat cazuri de leucopenie, neutropenie și agranulocitoză. În perioada de supraveghere de după punerea pe piață, agranulocitoza s-a raportat foarte rar (< 1/10000 pacienți). Pacienții cu antecedente de scădere semnificativă clinic a numărului de leucocite sau cu leucopenie/neutropenie indusă de medicamente trebuie monitorizați pe perioada primelor luni de terapie și trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Xeplion la primul semn de scădere semnificativă clinic a numărului de leucocite, în absența altor factori cauzatori. Pacienții cu neutropenie semnificativă clinic trebuie monitorizați cu atenție pentru prezența febrei sau a altor semne și simptome de infecție și trebuie tratați cu promptitudine dacă apar astfel de semne sau simptome. La pacienții cu neutropenie severă (numărul absolut de neutrofile < $1 \times 10^9/l$) trebuie să se întrerupă tratamentul cu Xeplion și trebuie urmărit numărul de leucocite până la recuperare.

Reacții de hipersensibilitate

În timpul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate rareori cazuri de reacții anafilactice la pacienții care au tolerat anterior risperidonă sau paliperidonă administrată oral (vezi pct 4.1 și 4.8).

Dacă apar reacții de hipersensibilitate, întrerupeți utilizarea Xeplion; inițiați măsuri generale de susținere, corespunzătoare clinic și monitorizați pacientul, până când semnele și simptomele se rezolvă (vezi pct 4.3 și 4.8).

Hiperglicemia și diabetul zaharat

În timpul tratamentului cu paliperidonă s-au raportat hiperglicemie, diabet zaharat și exacerbare a diabetului zaharat preexistent, inclusiv comă diabetică și cetoacidoză. Se recomandă monitorizarea corespunzătoare, în concordanță cu ghidurile de utilizare a medicamentelor antipsihotice. Pacienții tratați cu Xeplion trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de hiperglicemie (cum sunt polidipsie, poliurie, polifagie și slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat trebuie monitorizați regulat pentru a se observa perturbarea controlului glicemiei.

Creșterea ponderală

A fost raportată o creștere ponderală semnificativă în timpul tratamentului cu Xeplion. Greutatea corporală trebuie măsurată în mod regulat.

Utilizarea la pacienți cu tumori dependente de prolactină

Studiile pe culturi de țesut sugerează că prolactina poate stimula creșterea celulară în cazul tumorilor mamare umane. Deși până în prezent în studiile clinice și epidemiologice nu s-a demonstrat o asociere clară cu administrarea de medicamente antipsihotice, la pacienții cu istoric medical relevant se recomandă precauție. Paliperidona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu o tumoră pre-existentă posibil dependentă de prolactină.

Hipotensiunea arterială ortostatică

Paliperidona poate induce hipotensiune arterială ortostatică la anumiți pacienți, din cauza activității de blocare a receptorilor alfa.

Pe baza datelor colectate din trei studii controlate cu placebo, cu durata de 6 săptămâni, cu doze fixe cu paliperidonă comprimate orale cu eliberare prelungită (3, 6, 9 și 12 mg), hipotensiunea ortostatică a fost raportată la 2,5 % din subiecții tratați cu paliperidonă cu administrare orală, comparativ cu 0,8 % din subiecții la care s-a administrat placebo. Xeplion trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute (de exemplu insuficiență cardiacă, infarct miocardic sau ischemie, tulburări de conducere), afecțiuni cerebrovasculare sau stări care predispun pacientul la hipotensiune (de exemplu deshidratare sau hipovolemie).

Convulsii

Xeplion trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de convulsii sau alte afecțiuni care pot scădea pragul convulsivant.

Insuficiența renală

Concentrațiile plasmatice ale paliperidonei sunt crescute la pacienții cu insuficiență renală și, prin urmare, ajustarea dozei este recomandată la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Xeplion nu este recomandat în cazul pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance al creatininei < 50 ml/min) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiența hepatică

Nu există date disponibile pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C). La acești pacienți se recomandă precauție dacă se utilizează paliperidona.

Pacienții vârstnici cu demență

Xeplion nu a fost studiat la pacienții vârstnici cu demență. Xeplion trebuie utilizat cu precauție la pacienții vârstnici cu demență cu factori de risc pentru atac cerebral.

Experiența cu risperidonă prezentată mai jos este considerată valabilă și pentru paliperidonă.

Mortalitatea generală

Într-o meta-analiză a 17 studii clinice controlate, pacienții vârstnici cu demență tratați cu alte medicamente antipsihotice atipice, incluzând risperidonă, aripiprazol, olanzapină și quetiapină, au prezentat un risc crescut de mortalitate în comparație cu cei la care s-a administrat placebo. Printre cei tratați cu risperidonă, mortalitatea a fost de 4 % comparativ cu 3,1 % pentru placebo.

Reacții adverse cerebrovasculare

În studiile clinice placebo-controlate și randomizate, s-a observat un risc de aproximativ trei ori mai mare de apariție a reacțiilor adverse cerebrovasculare la populația cu demență în cazul administrării anumitor medicamente antipsihotice atipice, incluzând risperidonă, aripiprazol și olanzapină. Mecanismul pentru acest risc crescut nu este cunoscut.

Boala Parkinson și demența cu corpi Lewy

Medicii trebuie să evalueze raportul risc-beneficiu atunci când prescriu Xeplion pacienților cu boală Parkinson sau cu demență cu corpi Lewy (DLB), deoarece ambele grupuri pot prezenta risc crescut de sindrom neuroleptic malign, precum și o sensibilitate crescută la medicamente antipsihotice. Manifestările acestei sensibilități crescute pot include confuzie, lentoare, instabilitate posturală cu căderi frecvente, adăugate simptomelor extrapiramidale.

Priapismul

S-a raportat că medicamentele antipsihotice (incluzând risperidona) cu efecte blocante alfa-adrenergice induc priapismul. În timpul monitorizării după punerea pe piață, priapismul a fost raportat și în cazul paliperidonei cu administrare orală, care este metabolitul activ al risperidonei. Pacienții trebuie informați să solicite asistență medicală de urgență în cazul în care priapismul nu s-a rezolvat într-un interval de 4 de ore.

Reglarea temperaturii corporale

Medicamentelor antipsihotice li s-a atribuit tulburarea capacității organismului de a reduce temperatura corporală centrală. Se recomandă o atenție adecvată în cazul prescrierii Xeplion la pacienții care vor fi supuși situațiilor care pot contribui la o creștere a temperaturii corporale centrale, de exemplu activitatea fizică intensă, expunerea la căldură extremă, administrarea concomitentă de medicamente cu activitate anticolinergică sau deshidratarea.

Tromboembolismul venos

Au fost raportate cazuri de tromboembolism venos (TEV) asociate utilizării medicamentelor antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu medicamente antipsihotice prezintă de obicei factori de risc dobândiți pentru TEV, trebuie identificați toți factorii de risc posibili pentru TEV înainte și în timpul tratamentului cu Xeplion și trebuie luate măsuri de prevenție.

Efectul antiemetic

S-a observat un efect antiemetic în studiile pre-clinice cu paliperidonă. Acest efect, dacă apare la oameni, poate masca semnele și simptomele de supradozaj cu anumite medicamente sau ale afecțiunilor cum ar fi obstrucția intestinală, sindromul Reye și tumorile cerebrale.

Administrarea

Se recomandă atenție pentru a evita injectarea accidentală a Xeplion în vasele sanguine.

Sindrom de iris flasc intraoperator

Sindromul de iris flasc intraoperator (SIFI) a fost observat în timpul intervențiilor chirurgicale pentru cataractă la unii pacienți aflați sub tratament cu medicamente cu efecte blocante alfa 1-adrenergice, precum Xeplion (vezi pct. 4.8).

SIFI poate duce la creșterea complicațiilor oculare în timpul intervenției chirurgicale și post-operator. Medicul oftalmolog chirurg trebuie anunțat înaintea intervenției chirurgicale despre utilizarea actuală sau în antecedente a medicamentelor cu efecte blocante alfa 1-adrenergice. Nu a fost stabilit potențialul beneficiu al întreruperii tratamentului cu blocante alfa 1-adrenergice, înaintea intervenției

chirurgicale pentru cataractă și este necesară punerea în balanță a riscului întreruperii medicației antipsihotice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Se recomandă precauție atunci când se prescrie Xeplion împreună cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT, de exemplu antiaritmice clasa IA (de exemplu quinidină, disopiramidă) și antiaritmice clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol), unele antihistaminice, alte antipsihotice și unele antimalarice (meflochina). Această listă are caracter orientativ și nu este completă.

Potențialul ca Xeplion să influențeze alte medicamente

Nu se așteaptă ca paliperidona să provoace interacțiuni farmacocinetice importante din punct de vedere clinic, cu medicamentele care sunt metabolizate de izoenzimele citocromului P-450.

Ca urmare a efectelor principale ale paliperidonei asupra sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.8), Xeplion trebuie utilizat cu precauție în combinație cu alte medicamente care acționează la nivel central, de exemplu anxioliticele, majoritatea antipsihoticelor, hipnoticele, opiaceele etc. sau alcoolul etilic.

Paliperidona poate antagoniza efectul levodopei și al altor agoniști ai dopaminei. Dacă această combinație este considerată necesară, în special în ultimul stadiu al bolii Parkinson, trebuie prescrisă cea mai mică doză eficace din fiecare tratament.

Ca urmare a potențialului său de a induce hipotensiune arterială ortostatică (vezi pct. 4.4), se poate observa cumularul efectelor atunci când Xeplion este administrat împreună cu alte medicamente care au acest potențial, de exemplu alte antipsihotice, antidepresive triciclice.

Se recomandă precauție în cazul în care paliperidona este asociată cu alte medicamente cunoscute a avea un efect de scădere a pragului convulsivant (de exemplu, fenotiazinele sau butirofenonele, antidepresivele triciclice sau ISRS, tramadolul, meflochina etc.)

Administrarea concomitentă a paliperidonei comprimate cu eliberare prelungită la starea de echilibru (12 mg o dată pe zi) cu divalproex de sodiu comprimate cu eliberare prelungită (între 500 mg și 2000 mg o dată pe zi) nu a afectat farmacocinetica stării de echilibru a valproatului.

Nu s-a efectuat niciun studiu de interacțiune între Xeplion și litiu; cu toate acestea, nu este probabilă apariția unei interacțiuni farmacocinetice.

Potențialul ca alte medicamente să influențeze Xeplion

Studiile *in vitro* indică faptul că CYP2D6 și CYP3A4 pot fi minim implicate în metabolismul paliperidonei, dar nu există dovezi *in vitro* și nici *in vivo* că aceste izoenzime joacă un rol semnificativ în metabolizarea paliperidonei. Nu a fost demonstrat un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii paliperidonei în cazul administrării orale concomitente a paliperidonei cu paroxetina, un inhibitor puternic al CYP2D6.

Administrarea orală concomitentă a paliperidonei cu eliberare prelungită o dată pe zi cu carbamazepina de 200 mg de două ori pe zi a determinat o scădere cu aproximativ 37 % a C_{max} medii și a ASC la starea de echilibru ale paliperidonei. Această scădere este determinată, în cea mai mare parte, de o creștere de 35 % a clearance-ului renal al paliperidonei, cel mai probabil ca urmare a inducerii de P-gp renală de către carbamazepină. O scădere minoră a cantității de substanță activă excretată în urină sub formă nemodificată sugerează că a existat un efect minor asupra metabolismului CYP sau a biodisponibilității paliperidonei în timpul administrării concomitente a carbamazepinei. La doze mai mari de carbamazepină se pot observa scăderi mai mari ale concentrațiilor plasmatiche ale paliperidonei. La inițierea tratamentului cu carbamazepină, doza de Xeplion trebuie reevaluată și

mărită dacă este necesar. Invers, la întreruperea tratamentului cu carbamazepină, doza de Xeplion trebuie reevaluată și scăzută dacă este necesar.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de paliperidonă comprimate cu eliberare prelungită de 12 mg cu divalproex de sodiu comprimate cu eliberare prelungită (două comprimate a 500 mg o dată pe zi) a avut drept rezultat o creștere de aproximativ 50 % a C_{max} și ASC ale paliperidonei, cel mai probabil ca rezultat al absorbției orale crescute. Întrucât nu s-a observat niciun efect asupra clearance-ului sistemic, nu se așteaptă o interacțiune semnificativă din punct de vedere clinic între divalproex de sodiu comprimate cu eliberare prelungită și administrarea intramusculară de Xeplion. Această interacțiune nu a fost studiată cu Xeplion.

Utilizarea concomitentă de Xeplion cu risperidonă sau cu paliperidonă orală

Deoarece paliperidona este metabolitul principal activ al risperidonei, este necesară prudență atunci când Xeplion este administrat concomitent cu risperidonă sau cu paliperidonă orală pentru perioade lungi de timp. Datele de siguranță care implică utilizarea concomitentă de Xeplion cu alte antipsihotice sunt limitate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea paliperidonei în timpul sarcinii. Palmitatul de paliperidonă injectat intramuscular și paliperidona administrată oral nu au avut efect teratogen în studiile efectuate la animale, însă s-au observat alte tipuri de efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nou-născuții expuși la paliperidonă în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină au risc de reacții adverse, incluzând simptome extrapiramidale și/sau de întrerupere, care pot varia după naștere din punct de vedere al severității și duratei. S-au raportat agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, insuficiență respiratorie sau tulburări de alimentare. Prin urmare, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție. Xeplion nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este strict necesar.

Alăptarea

Paliperidona este excretată în laptele matern astfel încât sunt probabile efecte asupra sugarului alăptat în cazul administrării de doze terapeutice la femeile care alăptează. Xeplion nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu s-au observat efecte relevante în studiile non-clinice.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Paliperidona poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, determinată de posibilele efecte la nivelul sistemului nervos și a efectelor vizuale, cum sunt sedarea, somnolența, sincopa, vederea încețoșată (vezi pct. 4.8). Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje până când nu este cunoscută sensibilitatea lor individuală la Xeplion.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse la medicament (RAM) cel mai frecvent raportate din studiile clinice au fost insomnia, cefaleea, anxietatea, infecțiile la nivelul tractului respirator superior, reacțiile la nivelul locului de administrare, parkinsonismul, creșterea ponderală, acatizia, agitația, sedarea/somnolența, greața, constipația, amețelile, durerea musculo-scheletică, tahicardia, tremorul, durerea abdominală,

vărsăturile, diareea, oboseala și distonia. Dintre acestea, acatizia și sedarea/somnolența par să fie asociate cu doza administrată.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În continuare sunt prezentate toate reacțiile adverse medicamentoase (RAM) care au fost raportate în studiile clinice efectuate cu palmitat de paliperidonă. Se aplică următorii termeni și următoarele frecvențe: *foarte frecvente* ($\geq 1/10$); *frecvente* ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); *mai puțin frecvente* ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); *rare* ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); *foarte rare* ($< 1/10000$); și *cu frecvență necunoscută* (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă la medicament				
	Frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		infecție la nivelul tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar, gripă	pneumonie, bronșită, infecție la nivelul tractului respirator, sinuzită, cistită, infecție la nivelul urechii, amigdalită, onicomicoză, celulită	infecție la nivelul ochilor, acarodermatită, abcese subcutanate	
Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic			scădere a numărului de globule albe, trombocitopenie, anemie	neutropenie, creștere a numărului de eozinofile	agranulocitoză
Tulburări ale sistemului imunitar			hipersensibilitate		reacție anafilactică
Tulburări endocrine		Hiperprolactinemie ^b		secreție inadecvată de hormon antidiuretic, glucozurie prezentă	
Tulburări metabolice și de nutriție		hiperglicemie, creștere ponderală, scădere ponderală, apetit alimentar scăzut	diabet zaharat ^d , hiperinsulinemie, apetit alimentar crescut, anorexie, concentrație plasmatică crescută a trigliceridelor, concentrație plasmatică crescută a colesterolului	cetoacidoză diabetică, hipoglicemie, polidipsie	intoxicație cu apă
Tulburări psihice	insomnie ^e	agitație, depresie, anxietate	tulburări ale somnului, manie, scădere a libidoului, nervozitate, coșmaruri	stare confuzională, aplatizare afectivă, anorgasmie	
Tulburări ale sistemului nervos		parkinsonism ^c , acatizie ^c , sedare/somnolență, distonie ^c , amețeli, dischinezie ^c , tremor, cefalee	dischinezie tardivă, sincopă, hiperactivitate psihomotorie, amețeli posturale, perturbări ale atenției, dizartrie, disgeuzie,	sindrom neuroleptic malign, ischemie cerebrală, absență a răspunsului la stimuli, pierdere a	comă diabetică, titubații ale capului

			hipoestezie, parestezie	conștienței, scădere a nivelului de conștiență, convulsii ^d , tulburări de echilibru, coordonare anormală	
Tulburări oculare			vedere încețoșată, conjunctivită, xeroftalmie	glaucom, tulburări de motilitate a globilor oculari, mișcări oculogire, fotofobie, creștere a secreției lacrimale, hiperemie oculară	sindrom de iris flasc (intraoperator)
Tulburări acustice și vestibulare			vertij, tinitus, dureri auriculare		
Tulburări cardiace		tahicardie	bloc atrioventricular, tulburări de conducere, electrocardiogramă cu QT prelungit, sindrom de tahicardie posturală ortostatică, bradicardie, electrocardiogramă anormală, palpitații	fibrilație atrială, aritmie sinusală	
Tulburări vasculare		hipertensiune	hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică	tromboză venoasă, hiperemie facială	embolism pulmonar, ischemie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		tuse, congestie nazală	dispnee, congestie a tractului respirator, wheezing, durere faringolaringiană, epistaxis	sindrom de apnee în somn, congestie pulmonară, raluri	hiperventilație, pneumonie de aspirație, disfonie
Tulburări gastro-intestinale		durere abdominală, vărsături, greață, constipație, diaree. dispepsie, dureri dentare	disconfort abdominal, gastroenterită, disfagie, xerostomie, distensie abdominală	pancreatită, inflamație a limbii, incontinență fecală, fecalom, cheilită	obstrucție intestinală, ileus
Tulburări hepatobiliare		creștere a valorilor serice ale transaminazelor	creștere a concentrației plasmatică a gama-glutamyltransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatică ale enzimelor hepatice		icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			urticarie, prurit, erupție cutanată tranzitorie, alopecie, eczemă, xerodermie, eritem, acnee	erupție medicamentoasă, hiperkeratoză, mătreață	angioedeme, modificări ale culorii pielii, dermatită seboreică
Tulburări musculo-scheletice, ale		dureri musculoscheletice, dureri lombare,	creștere a concentrației plasmatică a	rabdomioliză, inflamație a articulațiilor	postură anormală

țesutului conjunctiv și oaselor		artralgie	creatinin- fosfokinazei, spasme musculare. rigiditate articulară, slăbiciune musculară, dureri la nivelul gâtului		
Tulburări renale și ale căilor urinare			incontinență urinară, polakiurie, disurie	retenție urinară	
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală					sindrom de întrerupere la nou-născut (vezi pct. 4.6)
Tulburări ale aparatului genital și sânului		amenoree, galactoree	disfuncție erectilă, tulburări de ejaculare, tulburări menstruale ^e , ginecomastie, disfuncție sexuală, mastodinie,	disconfort la nivelul sânelui, indurație la nivelul sânelui, mărirea de volum a sânelui, secreție vaginală	priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		febră, astenie, oboseală, reacții la nivelul locului de administrare	edem facial, edem ^c , creștere a temperaturii corporale, mers anormal, durere toracică, disconfort toracic, stare generală de rău, indurație	hipotermie, frisoane, sete, sindrom de întrerupere, abces la nivelul locului de administrare, celulită la nivelul locului de administrare, noduli la nivelul locului de administrare, hematom la nivelul locului de administrare	scădere a temperaturii corporale, necroză la nivelul locului de administrare, ulcer la nivelul locului de administrare
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			cădere		

^a Frecvența acestor reacții adverse este clasificată ca „necunoscută” deoarece nu au fost observate în cadrul studiilor clinice cu palmitat de paliperidonă. Acestea provin fie din raportări spontane de după punerea pe piață și frecvența acestora nu poate fi stabilită sau provin din date obținute din studiile clinice cu risperidonă (orice formă farmaceutică) sau cu paliperidonă orală.

^b Cu referire la „Hiperprolactinemia” detaliată mai jos.

^c Cu referire la „Simptome extrapiramidale” detaliate mai jos.

^d În studiile controlate cu placebo, diabetul zaharat s-a raportat la 0,32% dintre subiecții tratați cu Xeplion, comparativ cu o rată de 0,39% în grupul la care s-a administrat placebo. Incidența generală din toate studiile clinice a fost de 0,65%, la toți subiecții tratați cu palmitat de paliperidonă

^e **Insomnia include:** insomnie inițială, insomnie de mijloc; **Convulsiile includ:** convulsii grand mal; **Edemele includ:** edem generalizat, edem periferic, edem cu godeu. **Tulburările menstruale includ:** întârziere a menstruației, menstruație neregulată, oligomenoree

Efectele adverse observate la formele farmaceutice care conțin risperidonă

Paliperidona este un metabolit activ al risperidonei și, de aceea, profilele reacțiilor adverse ale acestui component (atât formele farmaceutice cu administrarea orală cât și formele farmaceutice injectabile) sunt relevante una pentru cealaltă.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile anafilactice

Rareori, au fost raportate cazuri de reacții anafilactice după injecția cu Xeplion în timpul experienței de după punerea pe piață la pacienți care au tolerat anterior risperidonă sau paliperidonă administrată oral (vezi pct. 4.4).

Reacțiile la nivelul locului de injecție

Cea mai frecventă reacție adversă asociată cu locul administrării raportată a fost durerea. Majoritatea acestor reacții raportate au fost ușoare până la moderate. Evaluările subiecților cu privire la durerea la locul administrării pe baza unei scale vizuale analogice au înregistrat o tendință de scădere a frecvenței și a intensității în timp în toate studiile de faza 2 și 3 cu Xeplion. Injecțiile la nivelul mușchiului deltoid au fost percepute ușor mai dureroase decât injecțiile corespunzătoare la nivelul mușchiului gluteal. Alte reacții la locul injecției au fost în majoritatea cazurilor ușoare ca intensitate și au inclus indurarea (frecvent), pruritul (mai puțin frecvent) și nodulii (rar).

Simptome extrapiramidale (SEP)

SEP includ o analiză coroborată a următorilor termeni: parkinsonism (include hipersecreție salivară, rigiditate musculo-scheletică, parkinsonism, hipersalivație, rigiditate în roată dințată, bradikinezie, hipokinezie, facies de mască, încordare musculară, akinezie, rigiditate nucală, rigiditate musculară, mers parkinsonian și reflex glabellar anormal, tremor parkinsonian de repaus), acatizie (include acatizie, agitație, hiperkinezie și sindromul picioarelor neliniștite), dischinezie (dischinezie, spasme musculare, coreoatetoză, atetoză și mioclonus), distonie (include distonie, hipertonie, torticolis, contracții musculare involuntare, contractură musculară, blefarospasm, mișcări oculogire, paralizie linguală, spasm facial, laringospasm, miotonie, opistotonus, spasm orofaringian, pleurotonus, spasm lingual și trismus) și tremor. Trebuie remarcat faptul că a fost inclus un număr mai mare de simptome care nu sunt neapărat de origine extrapiramidală.

Creșterea ponderală

În studiul cu durata de 13 săptămâni cu o doză de inițiere de 150 mg, procentul subiecților cu creștere ponderală anormală de $\geq 7\%$ a prezentat o corelație cu doza, cu o incidență de 5% în grupul placebo comparativ cu ratele de 6%, 8% și 13% în grupurile de tratament cu Xeplion de 25 mg, 100 mg și respectiv de 150 mg.

Într-un studiu clinic deschis cu durata de 33 de săptămâni pentru prevenirea recăderilor pe termen lung, pe perioada de tranziție/întreținere, 12% dintre pacienții tratați cu Xeplion au îndeplinit acest criteriu (creștere în greutate $\geq 7\%$ față de obiectivul final al fazei dublu-orb); modificarea ponderală medie (deviație standard, DS) față de valoarea de referință a studiului deschis a fost de +0,7 (4,79) kg.

Hiperprolactinemia

În studiile clinice, la pacienții de ambele sexe care au primit Xeplion s-au observat creșteri medii ale prolactinei serice. Reacțiile adverse care pot sugera creșterea concentrațiilor de prolactină (de exemplu amenoreea, galactoreea, tulburări menstruale, ginecomastia) au fost raportate în general la $< 1\%$ din subiecți.

Efecte de clasă

La utilizarea antipsihoticelor pot apărea prelungire a intervalului QT, aritmii ventriculare (fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară), moarte subită inexplicabilă, stop cardiac și torsadă a vârfurilor.

Au fost raportate cazuri de tromboembolism venos, incluzând cazuri de embolie pulmonară și cazuri de tromboză venoasă profundă asociate cu administrarea medicamentelor antipsihotice (cu frecvență necunoscută).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome

În general, semnele și simptomele așteptate sunt cele care rezultă în urma unei exagerări a efectelor farmacologice cunoscute ale paliperidonei, de exemplu somnolența și sedarea, tahicardia și hipotensiunea arterială, prelungirea intervalului QT și simptomele extrapiramidale. La un pacient a fost raportat torsada vârfulilor și fibrilația ventriculară în asociere cu administrarea paliperidonei orale în supradoză. În caz de supradozaj acut, trebuie luată în considerare posibilitatea implicării mai multor medicamente.

Măsuri ce trebuie luate în caz de supradozaj

Atunci când se evaluează necesitățile privind tratamentul și recuperarea, trebuie luate în considerare caracteristica de eliberare prelungită a medicamentului și timpul de înjumătățire prin eliminare al paliperidonei. Nu există un antidot specific pentru paliperidonă. Trebuie aplicate măsurile generale de susținere. Trebuie stabilită și menținută libertatea căilor respiratorii și asigurată oxigenarea și ventilația adecvate.

Monitorizarea cardiovasculară trebuie să înceapă imediat și trebuie să includă monitorizare electrocardiografică permanentă pentru depistarea posibilelor aritmii. Hipotensiunea arterială și colapsul circulator trebuie tratate cu măsuri adecvate, cum ar fi administrarea intravenoasă de lichide și/sau agenți simpatomimetici. În cazul simptomelor extrapiramidale severe trebuie administrați agenți anticolinergici. Supravegherea atentă și monitorizarea trebuie să continue până când pacientul își revine.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Psiholeptice, alte antipsihotice, codul ATC: N05AX13

Xeplion conține un amestec racemic de (+)- și (-)-paliperidonă.

Mecanism de acțiune

Paliperidona este un agent blocant selectiv al efectelor monoaminei, ale cărei proprietăți farmacologice sunt diferite de cele ale neurolepticelor tradiționale. Paliperidona se leagă puternic de receptorii serotonergici 5-HT₂ și dopaminergici D₂. Paliperidona blochează de asemenea, receptorii adrenergici alfa 1 și, într-o măsură mai mică, receptorii histaminergici H₁ și adrenergici alfa 2. Activitatea farmacologică a enantiomerilor (+) și (-) ai paliperidonei este similară calitativ și cantitativ.

Paliperidona nu se leagă de receptorii colinergici. Deși paliperidona este un puternic antagonist D₂, despre care se crede că ameliorează simptomele pozitive ale schizofreniei, aceasta determină într-o măsură mai mică catalepsie și scăderea funcțiilor motorii comparativ cu neurolepticele tradiționale. Antagonismul serotonergic central dominant poate scade tendința paliperidonei de a determina efecte secundare extrapiramidale.

Eficacitate clinică

Tratamentul acut al schizofreniei

Eficacitatea Xeplion în tratamentul acut al schizofreniei a fost stabilită în patru studii pe termen scurt pentru schizofrenie (unul de 9 săptămâni și trei de 13 săptămâni), controlate cu placebo, dublu-orb, randomizate, cu doză fixă, la pacienți adulți spitalizați, cu recădere în episod acut, care îndeplineau criteriile DSM-IV pentru schizofrenie. În aceste studii, dozele fixe de Xeplion au fost administrate în zilele 1, 8 și 36 în cazul studiului de 9 săptămâni și suplimentar în ziua 64 în studiile de 13 săptămâni. Nu a fost necesară o suplimentare cu un antipsihotic oral în timpul tratamentului acut al schizofreniei cu Xeplion. Obiectivul final primar de eficacitate a fost definit ca o scădere a scorurilor totale pe Scala Sindroamelor Pozitive și Negative (PANSS), așa cum sunt prezentate în tabelul de mai jos. PANSS este un inventar validat multi-element compus din cinci factori pentru evaluarea simptomelor pozitive, simptomelor negative, gândirii dezorganizate, ostilității necontrolate /agitației și anxietății/depresiei. Funcționalitatea a fost evaluată cu ajutorul Scalei de Performanță Personală și Socială (PSP). PSP este o scală clinică nominală validată care măsoară funcționalitatea personală și socială în patru domenii: activitățile sociale utile (muncă și studiu), relațiile personale și sociale, îngrijirea personală și comportamentele disruptive și agresive.

Într-un studiu cu durata de 13 săptămâni (n=636) care compară trei doze fixe de Xeplion (administrare inițială de 150 mg în mușchiul deltoid urmată de 3 doze în mușchiul gluteal sau deltoid a câte 25 mg/4 săptămâni, 100 mg/4 săptămâni sau de 150 mg/4 săptămâni) cu placebo, toate cele trei doze de Xeplion au fost superioare placebo-ului în termeni de îmbunătățire a scorului total PANSS. În acest studiu, atât la dozele de 100 mg/4 săptămâni, cât și de 150 mg/4 săptămâni, dar nu și la cele de 25 mg/4 săptămâni, grupurile de tratament au demonstrat o superioritate statistică comparativ cu placebo pentru scorul PANSS. Aceste rezultate susțin eficacitatea pe toată durata tratamentului și îmbunătățirea scorului PANSS, acestea fiind observate încă din ziua 4 cu o diferență semnificativă față de placebo în grupurile la care s-au administrat 25 mg și 150 mg de Xeplion până la ziua 8.

Rezultatele celorlalte studii au demonstrat rezultate semnificative statistic în favoarea Xeplion, cu excepția unui studiu la care s-a utilizat doza de 50 mg (vezi tabelul de mai jos).

Scor total pe scala sindroamelor pozitive și negative în schizofrenie (PANSS) - Modificări de la valorile inițiale la momentul final - LOCF (ultima observație raportată) pentru studiile R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 și R092670-PSY-3007: Set de analiză al eficacității primare					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*					
Valoare medie la momentul inițial (DS)	n = 160 86,8 (10,31)	n = 155 86,9 (11,99)		n = 161 86,2 (10,77)	n = 160 88,4 (11,70)
Valoarea medie a modificării (DS)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Valoare P (vs. placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003					
Valoare medie la momentul inițial (DS)	n = 132 92,4 (12,55)		n = 93 89,9 (10,78)	n = 94 90,1 (11,66)	n = 30 92,2 (11,72)
Valoarea medie a modificării (DS)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Valoare P (vs. placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004					
Valoare medie la momentul inițial (DS)	n = 125 90,7 (12,22)	n = 129 90,7 (12,25)	n = 128 91,2 (12,02)	n = 131 90,8 (11,70)	
Valoarea medie a modificării (DS)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
Valoare P (vs. placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH-201					
Valoare medie la	n=66 87,8 (13,90)	--	n=63 88,0 (12,39)	n=68 85,2 (11,09)	--

momentul inițial (DS)	6,2 (18,25)		-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	
Valoarea medie a modificării (DS)	--		0,001	< 0,0001	
Valoare P (vs. placebo)					

* Pentru studiul R092670-PSY-3007 s-a administrat o doză de inițiere de 150 mg tuturor pacienților din grupurile de tratament cu Xeplion în ziua 1, urmată apoi de doza alocată.

Notă: Modificarea negativă a scorului indică ameliorare.

Menținerea controlului simptomelor și întârzierea recăderilor din schizofrenie

Eficacitatea Xeplion în menținerea controlului simptomatologiei și întârzierea recăderilor din schizofrenie a fost stabilită într-un studiu pe termen lung, dublu-orb, controlat cu placebo, cu doză flexibilă, în care au fost implicați 849 de subiecți adulți care îndeplineau criteriile DSM-IV pentru schizofrenie. Acest studiu a inclus o fază deschisă cu durata de 33 de săptămâni de tratament acut și de stabilizare, o fază randomizată, dublu-orb, controlată cu placebo pentru observarea recăderilor și o perioadă de extensie deschisă cu durata de 52 de săptămâni. În acest studiu, dozele utilizate de Xeplion au fost de 25, 50, 75 și 100 mg administrate lunar; doza de 75 mg a fost permisă numai în perioada de extensie deschisă de 52 de săptămâni. Subiecții au primit inițial doze flexibile (25-100 mg) de Xeplion pe durata unei perioade de tranziție de 9 săptămâni, urmată de o perioadă de menținere de 24 de săptămâni, în care subiecții trebuiau să aibă un scor PANSS de ≤ 75 . Ajustarea dozelor a fost permisă numai în primele 12 săptămâni ale perioadei de menținere. Un total de 410 pacienți stabiliți au fost randomizați fie în grupul Xeplion (durată medie de 171 zile [interval de la 1 zi la 407 zile]), fie în grupul placebo (durată medie 105 zile [interval de la 8 zile la 441 zile]) până când au prezentat o revenire a simptomelor schizofreniei pe durata variabilă a fazei dublu-orb. Studiul a fost oprit prematur din motive de eficacitate, deoarece s-a observat un interval semnificativ mai lung până la recădere ($p < 0,0001$, figura 1) la pacienții tratați cu Xeplion în comparație cu placebo (rată de risc = 4,32; 95% CI: 2,4-7,7).

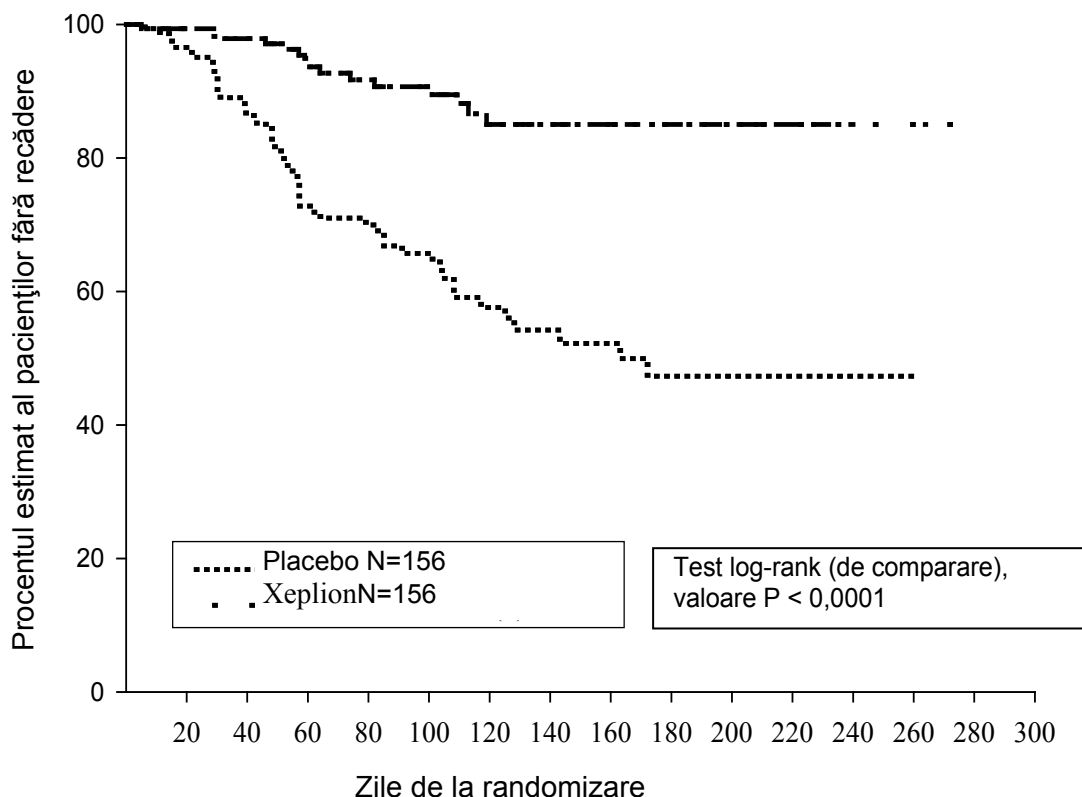


Figura 1: Estimarea Kaplan-Meier a intervalului până la recădere – analiză interimară (set de analiză interimară pentru intenția de tratament)

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xeplion la toate subgrupurile de copii și adolescenți în schizofrenie. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția și distribuția

Palmitatul de paliperidonă este un ester palmitat inactiv al paliperidonei. Ca urmare a solubilității extrem de scăzute în apă, palmitatul de paliperidonă se dizolvă lent după injectarea intramusculară înainte de a fi hidrolizat la paliperidonă și absorbit în circulația sistemică. În urma unei doze unice intramusculare, concentrațiile plasmatiche ale paliperidonei cresc treptat pentru a atinge concentrațiile plasmatiche maxime la un T_{max} în medie de 13 zile. Eliberarea substanței active începe din ziua 1 și durează cel puțin 4 luni.

Ca urmare a injectării intramusculare a dozelor unice (25-150 mg) în mușchiul deltoid, în medie, s-a observat un C_{max} cu 28% mai mare comparativ cu injectarea în mușchiul gluteal. Cele două administrări inițiale în mușchiul deltoid, a dozei de 150 mg în ziua 1 și a dozei de 100 mg în ziua 8 ajută la obținerea rapidă a concentrațiilor terapeutice. Profilul de eliberare și regimul de dozare a Xeplion are drept rezultat concentrații terapeutice susținute. Expunerea totală a paliperidonei ca urmare a administrării de Xeplion a fost proporțională cu doza într-un interval de dozare cuprins între 25 și 150 mg și mai puțin decât proporțional cu doza pentru C_{max} în cazul dozelor de peste 50 mg. Raportul mediu dintre concentrația la starea de echilibru maximă și cea minimă pentru o doză de 100 mg de Xeplion a fost de 1,8 în urma administrării în mușchiul gluteal și de 2,2 ca urmare a administrării în mușchiul deltoid. Timpul de înjumătățire median aparent al paliperidonei în urma administrării de Xeplion în intervalul de dozare cuprins între 25 și 150 mg s-a situat între 25 și 49 de zile.

Biodisponibilitatea absolută a palmitatului de paliperidonă în urma administrării de Xeplion este de 100 %.

În urma administrării de palmitat de paliperidonă, enantiomerii (+) și (-) ai paliperidonei suferă o inter-conversie, atingând un raport ASC de la (+) la (-) de aproximativ 1,6-1,8.

Legarea paliperidonei racemice la proteinele plasmatiche este de 74%.

Metabolizarea și eliminarea

La o săptămână de la administrarea unei doze unice orale de 1 mg de paliperidonă marcată cu C^{14} cu eliberare imediată, 59% din doză a fost excretată nemodificată în urină, indicând faptul că paliperidona nu este metabolizată în proporție mare în ficat. Aproximativ 80% din cantitatea marcată radioactiv administrată a fost regăsită în urină și 11% în fecale. Patru căi metabolice au fost identificate *in vivo*, niciuna dintre ele nefiind mai mare de 6,5% din doză: dealchilarea, hidroxilarea, dehidrogenarea și scindarea benzisoxazolului. Deși studiile *in vitro* au sugerat un rol pentru CYP2D6 și CYP3A4 în metabolismul paliperidonei, nu există dovezi *in vivo* că aceste izoenzime joacă un rol semnificativ în metabolismul paliperidonei. Analizele de farmacocinetică populațională nu indică diferențe sesizabile în ceea ce privește clearance-ul aparent al paliperidonei după administrarea orală de paliperidonă între metabolizatorii rapizi și cei lenți ai substraturilor de CYP2D6. Studiile *in vitro* pe microzomii hepatici umani au demonstrat că paliperidona nu inhibă substanțial metabolizarea medicamentelor metabolizate de izoenzimele citocrom P450, incluzând CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 și CYP3A5.

Studiile *in vitro* au demonstrat că paliperidona este un substrat P-gp și un inhibitor slab al P-gp la concentrații mari. Nu sunt disponibile date *in vivo*, iar relevanța clinică nu este cunoscută.

Palmitatul de paliperidonă injectabil cu acțiune pe termen lung versus paliperidona orală cu eliberare prelungită

Xeplion este conceput pentru a furniza paliperidona pe o perioadă de o lună, în timp ce paliperidona orală cu eliberare prelungită se administrează zilnic. Regimul de inițiere pentru Xeplion (150 mg/100 mg în mușchiul deltoid în ziua 1/ziua 8) a fost conceput pentru obținerea rapidă a concentrațiilor de paliperidonă la starea de echilibru, la inițierea tratamentului fără administrare orală suplimentară.

În general, concentrațiile plasmatice globale de inițiere cu Xeplion se încadrează în intervalul de expunere observat cu paliperidona orală de 6-12 mg cu eliberare prelungită. Utilizarea regimului de inițiere cu Xeplion a permis pacienților să rămână în această fereastră de expunere a paliperidonei orale cu eliberare prelungită de 6-12 mg, chiar și în zilele dinaintea dozei (ziua 8 și ziua 36). Din cauza diferenței între profilurile farmacocinetice medii dintre cele două medicamente, se recomandă precauție atunci când se efectuează o comparație directă a proprietăților lor farmacocinetice.

Insuficiența hepatică

Paliperidona nu este metabolizată în proporție mare în ficat. Deși Xeplion nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Într-un studiu cu paliperidonă orală efectuat la subiecți cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B), concentrațiile plasmatice ale paliperidonei libere au fost similare cu cele ale subiecților sănătoși. Paliperidona nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiența renală

A fost studiată administrarea unei doze unice orale de 3 mg de paliperidonă comprimate cu eliberare prelungită, la pacienții cu grade diferite ale funcției renale. Eliminarea paliperidonei a scăzut odată cu scăderea clearance-ului estimat al creatininei. Clearance-ul total al paliperidonei a fost redus la pacienții cu insuficiență renală în medie cu 32% în cazul insuficienței renale ușoare ($Cl_{Cr} = 50$ până la < 80 ml/min), cu 64% în cazul celei moderate ($Cl_{Cr} = 30$ până la < 50 ml/min) și cu 71% în cazul insuficienței renale severe ($Cl_{Cr} = 10$ până la < 30 ml/min), corespunzător unei creșteri medii a expunerii (ASC_{inf}) de 1,5, 2,6 și respectiv de 4,8 ori, comparativ cu subiecții sănătoși. Se recomandă scăderea dozei de Xeplion pe baza unui număr limitat de observații la pacienții cu insuficiență renală ușoară și simulări farmacocinetice (vezi pct. 4.2).

Vârșnici

Analiza farmacocineticii populaționale nu a relevat diferențe farmacocinetice corelate cu vârșta.

Indicele de masă corporală (IMC)/greutatea corporală

Studiile farmacocinetice cu palmitatul de paliperidonă au demonstrat concentrații plasmatice ușor mai scăzute (10-20%) ale paliperidonei la pacienții supraponderali sau obezi comparativ cu pacienții cu greutate normală (vezi pct. 4.2).

Rasa

Analiza farmacocinetică populațională de date din studiile cu paliperidonă orală nu a demonstrat diferențe legate de rasă în farmacocinetica paliperidonei în urma administrării Xeplion.

Sexul

Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic între bărbați și femei.

Statutul de fumător

Pe baza studiilor *in vitro* cu ajutorul enzimelor hepatice umane, paliperidona nu este un substrat pentru CYP1A2; prin urmare, fumatul nu ar trebui să aibă vreun efect asupra farmacocineticii paliperidonei. Efectul fumatului asupra farmacocineticii paliperidonei nu a fost studiat pentru Xeplion. O analiză farmacocinetică populațională cu paliperidonă orală, comprimate cu eliberare prelungită a demonstrat o expunere ușor mai scăzută la paliperidonă a fumătorilor comparativ cu nefumătorii. Este puțin probabil ca diferența să aibă relevanță clinică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate cu doze repetate de palmitat de paliperidonă injectabilă intramuscular (forma farmaceutică cu administrare la 1 lună) și pentru paliperidonă administrată oral la șobolan și câine a demonstrat în principal efecte farmacologice cum ar fi sedarea și efectele mediate de prolactină la nivelul glandelor mamare și a organelor genitale. La animalele tratate cu palmitat de paliperidonă s-a observat o reacție inflamatorie la locul injecției intramusculare. Ocazional s-a observat formarea abceselor.

În studiile asupra funcției de reproducere la șobolan, efectuate cu risperidonă orală, care este transformată în mare parte în paliperidonă la șobolani și oameni, s-au observat efecte adverse asociate cu greutatea la naștere și supraviețuirea descendenților. Nu s-au observat embriotoxicitate sau malformații în urma administrării intramusculare a palmitatului de paliperidonă la șobolani gestanți până la doza maximă (160 mg/kg/zi), echivalentă cu de 4,1 ori concentrației de expunere la oameni a dozei maxime recomandate de 150 mg. Atunci când sunt administrați animalelor gestante, alți antagoniști ai dopaminei, au cauzat efecte negative asupra dezvoltării capacităților de învățare și motorii ale descendenților.

Palmitatul de paliperidonă și paliperidona nu au produs efecte genotoxice. În studiile de carcinogenitate cu risperidona administrată oral la șobolani și șoareci s-au observat creșteri ale incidenței adenoamelor glandei pituitare (la șoareci), a adenoamelor pancreasului endocrin (la șobolani) și a adenoamelor glandelor mamare (la ambele specii). A fost evaluat la șobolani potențialul carcinogen al palmitatului de paliperidonă injectabil intramuscular. S-a constatat o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a incidenței adenocarcinoamelor glandelor mamare la șobolani femele la 10, 30 și 60 mg/kg/lună. Șobolani masculi au prezentat o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a incidenței adenoamelor și carcinoamelor glandelor mamare la 30 și 60 mg/kg/lună, ceea ce reprezintă de 1,2 și de 2,2 ori nivelul de expunere la doza maximă recomandată de 150 mg pentru oameni. Aceste tumori pot fi asociate antagonismului dopaminergic D2 prelungit și hiperprolactinemiei. Relevanța acestor constatări de tumori la rozătoare în ceea ce privește riscul de apariție la oameni este necunoscut.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polisorbat 20
Polietilenglicol 4000
Acid citric monohidrat
Fosfat hidrogen disodic anhidru
Fosfat dihidrogen de sodiu monohidrat
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru injecții

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută (copolimer pe bază de cicloolefine) cu piston cu opritor, cu dispozitiv de blocare a pistonului și capac pentru vârf (cauciuc din bromobutil) cu un ac de siguranță de 22G, 1 ½ inci (0,72 mm x 38,1 mm) și un ac de siguranță de 23G, 1 inci (0,64 mm x 25,4 mm).

Mărimea ambalajului:

Ambalajul secundar conține o seringă preumplută și 2 ace.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 04 Martie 2011
Data ultimei reautorizări: 16 Decembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xeplion 150 mg și Xeplion 100 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă 156 mg, echivalent cu paliperidonă 100 mg.

Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă 234 mg, echivalent cu paliperidonă 150 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

Suspensia este albă până la aproape albă. Suspensia are pH neutru (aproximativ 7,0).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xeplion este indicat în tratamentul de întreținere al schizofreniei la pacienții adulți stabiliți cu medicație paliperidonă sau risperidonă.

La pacienții adulți selectați cu schizofrenie și care au răspuns anterior la administrarea orală a paliperidonei sau risperidonei, se poate administra Xeplion fără stabilizare anterioară cu un tratament pe cale orală dacă simptomele psihotice sunt ușoare până la moderate și este necesar un tratament injectabil cu eliberare prelungită.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul de inițiere recomandat cu Xeplion este o doză de 150 mg în ziua 1 de tratament și o doză de 100 mg o săptămână mai târziu (ziua 8), ambele administrate în mușchiul deltoid în scopul obținerii rapide a concentrațiilor terapeutice (vezi pct. 5.2). A treia doză trebuie administrată la o lună după a doua doză de inițiere. Doza lunară de întreținere recomandată este de 75 mg; anumiți pacienți pot beneficia de doze mai mici sau mai mari din intervalul recomandat cuprins între 25 și 150 mg, în funcție de tolerabilitatea și/sau eficacitatea individuală a pacienților. Pacienții supraponderali sau obezi pot necesita doze la limita superioară a intervalului (vezi pct. 5.2). După a doua doză de inițiere, dozele lunare de întreținere pot fi administrate fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal.

Ajustarea dozei de întreținere poate fi efectuată lunar. Atunci când se fac ajustări ale dozei trebuie luate în considerare caracteristicile de eliberare prelungită ale Xeplion (vezi pct. 5.2), dat fiind faptul că efectul complet al dozelor de întreținere poate să nu se observe timp de câteva luni.

Trecerea de la paliperidona cu eliberare prelungită administrată oral sau risperidona administrată oral la Xeplion

La inițierea tratamentului cu Xeplion, se poate întrerupe tratamentul cu paliperidonă sau risperidonă cu administrare orală utilizate anterior. Unii pacienți pot beneficia de retragere treptată. Tratamentul cu Xeplion trebuie inițiat conform indicațiilor de la începutul punctului 4.2.

Trecerea de la risperidonă injectabilă cu acțiune prelungită la Xeplion

La trecerea pacienților de pe tratamentul cu risperidonă injectabilă cu acțiune prelungită, se inițiază tratamentul cu Xeplion în locul următoarei injecții programate. După aceasta, administrarea Xeplion trebuie continuată la intervale lunare. Nu este necesar regimul dozelor de inițiere la interval de o săptămână incluzând administrarea injectabilă intramusculară (ziua 1 și respectiv ziua 8), descris mai sus, la punctul 4.2. Pacienții stabiliți anterior cu diferite doze de risperidonă injectabilă cu acțiune prelungită pot obține o expunere similară la paliperidonă în starea de echilibru, în timpul tratamentului de întreținere cu doze lunare de Xeplion, în conformitate cu următoarele:

Dozele de risperidonă injectabilă cu acțiune prelungită și de Xeplion necesare pentru obținerea unei expuneri similare la paliperidonă în stare de echilibru

Doza anterioară de risperidonă injectabilă cu acțiune prelungită	Xeplion injectabil
25 mg la interval de 2 săptămâni	50 mg pe lună
37,5 mg la interval de 2 săptămâni	75 mg pe lună
50 mg la interval de 2 săptămâni	100 mg pe lună

Întreruperea medicamentelor antipsihotice trebuie făcută în concordanță cu informațiile de prescriere corespunzătoare. Dacă tratamentul cu Xeplion este întrerupt, trebuie avute în vedere caracteristicile sale de eliberare prelungită. Trebuie reevaluată periodic necesitatea continuării administrării medicamentelor pentru simptome extrapiramidale existente (SEP).

Dozele omise

Evitarea dozelor omise

Se recomandă ca a doua doză de inițiere cu Xeplion să se administreze la o săptămână după prima doză. Pentru a se evita omiterea unei doze, pacienților li se poate administra a doua doză cu 4 zile înainte sau după intervalul de o săptămână (ziua 8). În mod similar, după regimul de inițiere se recomandă a se administra lunar a treia și următoarele injecții. Pentru a se evita omiterea unei doze lunare, pacienților li se poate administra injecția cu până la 7 zile înainte sau după termenul de o lună.

Dacă data planificată pentru a doua injecție cu Xeplion (ziua 8 ± 4 zile) este omisă, reinițierea recomandată depinde de perioada de timp care a trecut de la prima injecție administrată pacientului.

A doua doză de inițiere omisă (< 4 săptămâni de la prima injecție)

Dacă de la prima injecție au trecut mai puțin de 4 săptămâni, pacientului trebuie să i se administreze a doua injecție de 100 mg cât mai rapid posibil, în mușchiul deltoid. O a treia injecție de Xeplion de 75 mg, fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal, se va administra la 5 săptămâni de la prima injecție (independent de momentul celei de-a doua injecții). În continuare trebuie urmat ciclul lunar normal de injecții fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal, cu doze de 25 mg până la 150 mg, în funcție de tolerabilitatea și/sau eficacitatea individuală a pacientului.

A doua doză de inițiere omisă (4-7 săptămâni de la prima injecție)

Dacă de la prima injecție cu Xeplion au trecut între 4 și 7 săptămâni, reluați dozarea cu două injecții de 100 mg după cum urmează:

1. o injecție în mușchiul deltoid cât mai rapid posibil,
2. o altă injecție în mușchiul deltoid după o săptămână,
3. reluarea ciclului lunar normal de injecții fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal, cu doze de 25 mg până la 150 mg, în funcție de tolerabilitatea și/sau eficacitatea individuală a pacientului.

A doua doză de inițiere omisă (> 7 săptămâni de la prima injecție)

Dacă de la prima injecție cu Xeplion au trecut mai mult de 7 săptămâni, se inițiază dozarea conform indicațiilor pentru prima inițiere recomandată cu Xeplion, de mai sus.

Doza lunară de întreținere omisă (de la 1 lună la 6 săptămâni)

După inițiere, ciclul recomandat de administrare a injecțiilor cu Xeplion este lunar. Dacă de la ultima injecție au trecut mai puțin de 6 săptămâni, doza stabilită anterior trebuie administrată cât mai curând posibil, urmată de injecții la intervale lunare.

Doza lunară de întreținere omisă (> 6 săptămâni până la 6 luni)

Dacă de la ultima injecție cu Xeplion au trecut mai mult de 6 săptămâni, recomandarea este după cum urmează:

Pentru pacienții stabilizați cu doze între 25 și 100 mg:

1. o injecție în mușchiul deltoid cât mai curând posibil cu aceeași doză cu care pacientul a fost stabilizat anterior
2. o altă injecție în mușchiul deltoid (aceeași doză) după o săptămână (ziua 8)
3. reluarea ciclului lunar normal de injecții fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal, cu doze de 25 mg până la 150 mg, în funcție de tolerabilitatea și/sau eficacitatea individuală a pacientului

Pentru pacienții stabilizați cu 150 mg:

1. o injecție în mușchiul deltoid cât mai curând posibil cu o doză de 100 mg
2. o altă injecție în mușchiul deltoid după o săptămână (ziua 8) cu o doză de 100 mg
3. reluarea ciclului lunar normal de injecții fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal, cu doze de 25 mg până la 150 mg, în funcție de tolerabilitatea și/sau eficacitatea individuală a pacientului

Doza lunară de întreținere omisă (> 6 luni). Dacă de la prima injecție cu Xeplion au trecut mai mult de 6 luni, inițiată dozarea conform indicațiilor pentru prima inițiere recomandată cu Xeplion, de mai sus.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici

Eficacitatea și siguranța la vârstnicii > 65 ani nu au fost stabilite.

În general, doza de Xeplion recomandată la pacienții vârstnici cu funcție renală normală este aceeași ca la pacienții adulți mai tineri cu funcție renală normală. Cu toate acestea, din cauza faptului că pacienții vârstnici pot avea o funcție renală diminuată, poate fi necesară ajustarea dozelor (vezi *Insuficiența renală* de mai jos pentru recomandările de doze la pacienții cu tulburări disfuncție renală).

Insuficiența renală

Xeplion nu a fost studiat sistematic la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Pentru pacienții cu tulburări renale ușoare (clearance al creatininei ≥ 50 până la < 80 ml/min), tratamentul de inițiere recomandat cu Xeplion este cu o doză de 100 mg în ziua 1 de tratament și de 75 mg o săptămână mai târziu, ambele administrate în mușchiul deltoid. Doza lunară de întreținere recomandată este de 50 mg cu un interval cuprins între 25 și 100 mg în funcție de tolerabilitatea pacientului și/sau eficacitatea tratamentului.

Xeplion nu este recomandat în cazul pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance al creatininei < 50 ml/min) (vezi pct. 4.4).

Insuficiența hepatică

Bazat pe experiența cu paliperidona cu administrare orală, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu este necesară ajustarea dozei. Deoarece nu a fost studiată administrarea paliperidonei la pacienții cu insuficiență hepatică severă, în cazul acestor pacienți se recomandă precauție (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea produsului Xeplion la copiii și adolescenții < 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Xeplion este destinat numai pentru administrare intramusculară. Nu trebuie administrat în niciun alt mod. Se va injecta lent, profund în mușchiul deltoid sau gluteal. Fiecare injecție trebuie administrată de către un cadru medical calificat. Administrarea trebuie să se efectueze într-o singură injecție. Doza nu trebuie administrată în injecții divizate.

Dozele de inițiere din zilele 1 și 8 trebuie administrate ambele în mușchiul deltoid, în scopul obținerii rapide a concentrațiilor terapeutice (vezi pct. 5.2). După a doua doză de inițiere, dozele lunare de întreținere pot fi administrate fie în mușchiul deltoid, fie în cel gluteal. O trecere de la mușchiul gluteal la cel deltoid (și invers) trebuie luată în considerare în cazul durerilor la locul de injectare, dacă disconfortul la locul de injectare nu este bine tolerat (vezi pct. 4.8). Se recomandă, de asemenea, alternanța între părțile stângă și dreaptă (vezi mai jos).

Pentru instrucțiunile de utilizare și manipulare a produsului Xeplion, a se vedea prospectul (informații destinate specialiștilor din domeniul sănătății).

Administrarea în mușchiul deltoid

Dimensiunea recomandată a acului pentru administrarea inițială și de întreținere a Xeplion la nivelul mușchiului deltoid este determinată de greutatea pacientului. Pentru cei cu greutate ≥ 90 kg, se recomandă acul de seringă de 1½ inci, calibru 22 (38,1 mm x 0,72 mm). Pentru cei cu greutate < 90 kg, se recomandă acul de seringă de 1 inci, calibru 23 (25,4 mm x 0,64 mm). Injecțiile în mușchiul deltoid trebuie alternate între cei doi mușchi deltoizi.

Administrarea în mușchiul gluteal

Dimensiunea recomandată a acului de seringă pentru administrarea de întreținere a Xeplion la nivelul mușchiului gluteal este de 1½ inci, calibru 22 (38,1 mm x 0,72 mm). Administrarea trebuie efectuată în cadrantul supero-extern al regiunii gluteale. Injecțiile în mușchiul gluteal trebuie alternate între cei doi mușchi gluteali.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la risperidonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea la pacienții aflați într-o stare de agitație acută sau stare psihotică severă

Xeplion nu trebuie utilizat pentru gestionarea stărilor de agitație acută sau a stărilor psihotice severe în care trebuie asigurat controlul imediat al simptomelor.

Intervalul QT

Se recomandă precauție atunci când paliperidona este prescrisă pacienților cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute sau antecedente familiale de QT prelungit și în cazul utilizării concomitente cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT.

Sindromul neuroleptic malign

Sindromul neuroleptic malign (SNM), caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate a sistemului nervos vegetativ, conștiență alterată și concentrații serice mari ale creatinfosfokinazei, a fost raportat a surveni în asociere cu administrarea de paliperidonă. Semnele clinice suplimentare pot include mioglobinuria (rabdmioliza) și insuficiența renală acută. Dacă un pacient dezvoltă semne sau simptome care indică SNM, administrarea paliperidonei trebuie întreruptă.

Dischinezia tardivă

Medicamentele cu proprietăți antagoniste față de receptorii dopaminergici au fost asociate cu inducerea dischineziei tardive caracterizată prin mișcări ritmice, involuntare, predominant la nivelul limbii și/sau feței. Dacă apar semne și simptome de dischinezie tardivă, trebuie avută în vedere întreruperea administrării tuturor antipsihoticelor, incluzând paliperidona.

Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză

În cazul administrării Xeplion, s-au raportat cazuri de leucopenie, neutropenie și agranulocitoză. În perioada de supraveghere de după punerea pe piață, agranulocitoza s-a raportat foarte rar (< 1/10000 pacienți). Pacienții cu antecedente de scădere semnificativă clinic a numărului de leucocite sau cu leucopenie/neutropenie indusă de medicamente trebuie monitorizați pe perioada primelor luni de terapie și trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Xeplion la primul semn de scădere semnificativă clinic a numărului de leucocite, în absența altor factori cauzatori. Pacienții cu neutropenie semnificativă clinic trebuie monitorizați cu atenție pentru prezența febrei sau a altor semne și simptome de infecție și trebuie tratați cu promptitudine dacă apar astfel de semne sau simptome. La pacienții cu neutropenie severă (numărul absolut de neutrofile < $1 \times 10^9/l$) trebuie să se întrerupă tratamentul cu Xeplion și trebuie urmărit numărul de leucocite până la recuperare.

Reacții de hipersensibilitate

În timpul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate rareori cazuri de reacții anafilactice la pacienții care au tolerat anterior risperidonă sau paliperidonă administrată oral (vezi pct 4.1 și 4.8).

Dacă apar reacții de hipersensibilitate, întrerupeți utilizarea Xeplion; inițiați măsuri generale de susținere, corespunzătoare clinic și monitorizați pacientul, până când semnele și simptomele se rezolvă (vezi pct 4.3 și 4.8).

Hiperglicemia și diabetul zaharat

În timpul tratamentului cu paliperidonă s-au raportat hiperglicemie, diabet zaharat și exacerbare a diabetului zaharat preexistent, inclusiv comă diabetică și cetoacidoză. Se recomandă monitorizarea corespunzătoare, în concordanță cu ghidurile de utilizare a medicamentelor antipsihotice. Pacienții tratați cu Xeplion trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de hiperglicemie (cum sunt polidipsie, poliurie, polifagie și slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat trebuie monitorizați regulat pentru a se observa perturbarea controlului glicemiei.

Creșterea ponderală

A fost raportată o creștere ponderală semnificativă în timpul tratamentului cu Xeplion. Greutatea corporală trebuie măsurată în mod regulat.

Utilizarea la pacienți cu tumori dependente de prolactină

Studiile pe culturi din țesut sugerează că prolactina poate stimula creșterea celulară în cazul tumorilor mamare umane. Deși până în prezent în studiile clinice și epidemiologice nu s-a demonstrat o asociere clară cu administrarea de medicamente antipsihotice, la pacienții cu istoric medical relevant se recomandă precauție. Paliperidona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu o tumoră pre-existentă posibil dependentă de prolactină.

Hipotensiunea arterială ortostatică

Paliperidona poate induce hipotensiune arterială ortostatică la anumiți pacienți, din cauza activității de blocare a receptorilor alfa.

Pe baza datelor colectate din trei studii controlate cu placebo, cu durată de 6 săptămâni, cu doze fixe cu paliperidonă comprimate orale cu eliberare prelungită (3, 6, 9 și 12 mg), hipotensiunea ortostatică a

fost raportată la 2,5 % din subiecții tratați cu paliperidonă cu administrare orală, comparativ cu 0,8 % din subiecții la care s-a administrat placebo. Xeplion trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute (de exemplu insuficiență cardiacă, infarct miocardic sau ischemie, tulburări de conducere), afecțiuni cerebrovasculare sau stări care predispun pacientul la hipotensiune (de exemplu deshidratare sau hipovolemie).

Convulsii

Xeplion trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de convulsii sau alte afecțiuni care pot scădea pragul convulsivant.

Insuficiența renală

Concentrațiile plasmatiche ale paliperidonei sunt crescute la pacienții cu insuficiență renală și, în consecință, ajustarea dozei este recomandată la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Xeplion nu este recomandat în cazul pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance al creatininei < 50 ml/min) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu există date disponibile pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C). La acești pacienți se recomandă precauție dacă se utilizează paliperidona.

Pacienții vârstnici cu demență

Xeplion nu a fost studiat la pacienții vârstnici cu demență. Xeplion trebuie utilizat cu precauție la pacienții vârstnici cu demență cu factori de risc pentru atac cerebral.

Experiența cu risperidonă prezentată mai jos este considerată valabilă și pentru paliperidonă.

Mortalitatea generală

Într-o meta-analiză a 17 studii clinice controlate, pacienții vârstnici cu demență tratați cu alte medicamente antipsihotice atipice, incluzând risperidonă, aripiprazol, olanzapină și quetiapină, au prezentat un risc crescut de mortalitate în comparație cu cei la care s-a administrat placebo. Printre cei tratați cu risperidonă, mortalitatea a fost de 4 % comparativ cu 3,1 % pentru placebo.

Reacții adverse cerebrovasculare

În studiile clinice placebo-controlate și randomizate, s-a observat un risc de aproximativ trei ori mai mare de apariție a reacțiilor adverse cerebrovasculare la populația cu demență în cazul administrării anumitor medicamente antipsihotice atipice, incluzând risperidonă, aripiprazol și olanzapină. Mecanismul pentru acest risc crescut nu este cunoscut.

Boala Parkinson și demența cu corpi Lewy

Medicii trebuie să evalueze raportul risc-beneficiu atunci când prescriu Xeplion pacienților cu boala Parkinson sau cu demență cu corpi Lewy (DLB), deoarece ambele grupuri pot prezenta risc crescut de sindrom neuroleptic malign, precum și o sensibilitate crescută la medicamente antipsihotice. Manifestările acestei sensibilități crescute pot include confuzie, lentoare, instabilitate posturală cu căderi frecvente adăugate simptomelor extrapiramidale.

Priapismul

S-a raportat că medicamentele antipsihotice (incluzând risperidona) cu efecte blocante alfa-adrenergice induc priapismul. În timpul monitorizării după punerea pe piață, priapismul a fost raportat și în cazul paliperidonei cu administrare orală, care este metabolitul activ al risperidonei. Pacienții trebuie informați să solicite asistență medicală de urgență în cazul în care priapismul nu s-a rezolvat într-un interval de 4 de ore.

Reglarea temperaturii corporale

Medicamentelor antipsihotice li s-a atribuit tulburarea capacității organismului de a reduce temperatura corporală centrală. Se recomandă o atenție adecvată în cazul prescrierii Xeplion la pacienții care vor fi supuși situațiilor ce pot contribui la o creștere a temperaturii corporale centrale, de exemplu activitatea fizică intensă, expunerea la căldură extremă, administrarea concomitentă de medicamente cu activitate anticolinergică sau deshidratarea.

Tromboembolismul venos

Au fost raportate cazuri de tromboembolism venos (TEV) asociate utilizării medicamentelor antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu medicamente antipsihotice prezintă de obicei factori de risc dobândiți pentru TEV, trebuie identificați toți factorii de risc posibili pentru TEV înainte și în timpul tratamentului cu Xeplion și trebuie luate măsuri de prevenție.

Efectul antiemetic

S-a observat un efect antiemetic în studiile pre-clinice cu paliperidonă. Acest efect, dacă apare la oameni, poate masca semnele și simptomele de supradozaj cu anumite medicamente sau ale afecțiunilor cum ar fi obstrucția intestinală, sindromul Reye și tumorile cerebrale.

Administrarea

Se recomandă atenție pentru a evita injectarea accidentală a Xeplion-ului în vasele sanguine.

Sindrom de iris flasc intraoperator

Sindromul de iris flasc intraoperator (SIFI) a fost observat în timpul intervențiilor chirurgicale pentru cataractă la unii pacienți aflați sub tratament medicamente cu efecte blocante alfa 1-adrenergice, precum Xeplion (vezi pct. 4.8).

SIFI poate duce la creșterea complicațiilor oculare în timpul intervenției chirurgicale și post-operator. Medicul oftalmolog chirurg trebuie anunțat înaintea intervenției chirurgicale despre utilizarea actuală sau în antecedente a medicamentelor cu efecte blocante alfa 1-adrenergice. Nu a fost stabilit potențialul beneficiu al întreruperii tratamentului cu blocante alfa 1-adrenergice, înaintea intervenției chirurgicale pentru cataractă și este necesară punerea în balanță a riscului întreruperii medicației antipsihotice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Se recomandă precauție atunci când se prescrie Xeplion împreună cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT, de exemplu antiaritmice clasa IA (de exemplu quinidină, disopiramidă) și antiaritmice clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol), unele antihistaminice, alte antipsihotice și unele antimalarice (meflochina). Această listă are caracter orientativ și nu este completă.

Potențialul ca Xeplion să influențeze alte medicamente

Nu se așteaptă ca paliperidona să provoace interacțiuni farmacocinetice importante din punct de vedere clinic, cu medicamentele care sunt metabolizate de izoenzimele citocromului P-450.

Ca urmare a efectelor principale ale paliperidonei asupra sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.8), Xeplion trebuie utilizat cu precauție în combinație cu alte medicamente care acționează la nivel central, de exemplu anxioliticele, majoritatea antipsihoticelor, hipnoticele, opiaceele etc. sau alcoolul etilic.

Paliperidona poate antagoniza efectul levodopei și al altor agoniști ai dopaminei. Dacă această combinație este considerată necesară, în special în ultimul stadiu al bolii Parkinson, trebuie prescrisă cea mai mică doză eficace din fiecare tratament.

Ca urmare a potențialului său de a induce hipotensiune arterială ortostatică (vezi pct. 4.4), se poate observa cumulara efectelor atunci când Xeplion este administrat împreună cu alte medicamente care au acest potențial, de exemplu alte antipsihotice, antidepresive triciclice.

Se recomandă precauție în cazul în care paliperidona este asociată cu alte medicamente cunoscute a avea un efect de scădere a pragului convulsiv (de exemplu, fenotiazinele sau butirofenonii, antidepresivele triciclice sau ISRS, tramadolul, meflochina etc.)

Administrarea concomitentă a paliperidonei comprimate cu eliberare prelungită la starea de echilibru (12 mg o dată pe zi) cu divalproex de sodiu comprimate cu eliberare prelungită (între 500 mg și 2000 mg o dată pe zi) nu a afectat farmacocinetica stării de echilibru a valproatului.

Nu s-a efectuat niciun studiu de interacțiune între Xeplion și litiu; cu toate acestea, nu este probabilă apariția unei interacțiuni farmacocinetice.

Posibilitatea ca alte medicamente să influențeze Xeplion

Studiile *in vitro* indică faptul că CYP2D6 și CYP3A4 pot fi minim implicate în metabolismul paliperidonei, însă nu există dovezi *in vitro* și nici *in vivo* că aceste izoenzime joacă un rol semnificativ în metabolizarea paliperidonei. Nu a fost demonstrat un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii paliperidonei în cazul administrării orale concomitente a paliperidonei cu paroxetina, un inhibitor puternic al CYP2D6.

Administrarea orală concomitentă a paliperidonei cu eliberare prelungită o dată pe zi împreună cu carbamazepina de 200 mg de două ori pe zi a determinat o scădere cu aproximativ 37 % a C_{max} medii și a ASC la starea de echilibru ale paliperidonei. Această scădere este cauzată, în cea mai mare parte, de o creștere de 35 % a clearance-ului renal al paliperidonei, cel mai probabil ca urmare a inducerii de P-gp renală de către carbamazepină. O scădere minoră a cantității de substanță activă excretată în urină sub formă nemodificată sugerează că a existat un efect minor asupra metabolismului CYP sau a biodisponibilității paliperidonei în timpul administrării concomitente a carbamazepinei. La doze mai mari de carbamazepină se pot observa scăderi mai mari ale concentrațiilor plasmatiche ale paliperidonei. La inițierea tratamentului cu carbamazepină, doza de Xeplion trebuie reevaluată și mărită dacă este necesar. Invers, la întreruperea tratamentului cu carbamazepină, doza de Xeplion trebuie reevaluată și redusă dacă este necesar.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de paliperidonă comprimate cu eliberare prelungită de 12 mg cu divalproex de sodiu comprimate cu eliberare prelungită (două comprimate a 500 mg o dată pe zi) a avut drept rezultat o creștere de aproximativ 50 % a C_{max} și ASC ale paliperidonei, cel mai probabil ca rezultat al absorbției orale crescute. Întrucât nu s-a observat niciun efect asupra clearance-ului sistemic, nu se așteaptă o interacțiune semnificativă din punct de vedere clinic între divalproex de sodiu comprimate cu eliberare prelungită și administrarea intramusculară de Xeplion. Această interacțiune nu a fost studiată cu Xeplion

Utilizarea concomitentă de Xeplion cu risperidonă sau paliperidonă orală

Deoarece paliperidona este metabolitul principal activ al risperidonei, este necesară prudență atunci când Xeplion este administrat concomitent cu risperidonă sau cu paliperidonă orală pentru perioade lungi de timp. Datele de siguranță care implică utilizarea concomitentă de Xeplion cu alte antipsihotice sunt limitate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea paliperidonei în timpul sarcinii. Palmitatul de paliperidonă injectat intramuscular și paliperidona administrată oral nu au avut efect teratogen în studiile efectuate pe animale, însă s-au observat alte tipuri de efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nou-născuții expuși la paliperidonă în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină au risc de reacții adverse, incluzând simptome extrapiramidale și/sau de întrerupere, care pot varia după naștere din punct de vedere al severității și duratei. S-au raportat agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, insuficiență respiratorie sau tulburări de alimentare. Prin urmare, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție. Xeplion nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este strict necesar.

Alăptarea

Paliperidona este excretată în laptele matern astfel încât sunt probabile efecte asupra sugarului alăptat în cazul administrării de doze terapeutice la femeile care alăptează. Xeplion nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu s-au observat efecte relevante în studiile non-clinice.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Paliperidona poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje determinată de posibilele efecte la nivelul sistemului nervos și a efectelor vizuale, cum ar fi sedarea, somnolența, sincopa, vedere încețoșată (vezi pct. 4.8). Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje până când nu este cunoscută sensibilitatea lor individuală la Xeplion.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse la medicament (RAM) cel mai frecvent raportate din studiile clinice au fost insomnia, cefaleea, anxietatea, infecțiile la nivelul tractului respirator superior, reacțiile la nivelul locului de administrare, parkinsonismul, creșterea ponderală, acatizia, agitația, sedarea/somnolența, greața, constipația, amețelile, durerea musculo-scheletică, tahicardia, tremorul, durerea abdominală, vărsăturile, diareea, oboseala și distonia. Dintre acestea, acatizia și sedarea/somnolența par să fie asociate cu doza administrată.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În continuare sunt prezentate toate reacțiile adverse medicamentoase (RAM) care au fost raportate în studiile clinice efectuate cu palmitat de paliperidonă. Se aplică următorii termeni și următoarele frecvențe: *foarte frecvente* ($\geq 1/10$); *frecvente* ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); *mai puțin frecvente* ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); *rare* ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); *foarte rare* ($< 1/10000$) și *cu frecvență necunoscută* (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă la medicament				
	Frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		infecție la nivelul tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar, gripă	pneumonie, bronșită, infecție la nivelul tractului respirator, sinuzită, cistită, infecție la nivelul urechii, amigdalită,	infecție la nivelul ochilor, acarodermatită, abcese subcutanate	

			onicomicoză, celulită		
Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic			scădere a numărului de globule albe, trombocitopenie, anemie,	neutropenie, creșterea a numărului de eozinofile	agranulocitoză
Tulburări ale sistemului imunitar			hipersensibilitate		reacție anafilactică
Tulburări endocrine		Hiperprolactinemie ^b		secreție inadecvată de hormon antidiuretic, glucozurie prezentă	
Tulburări metabolice și de nutriție		hiperglicemie, creștere ponderală, scădere ponderală, apetit alimentar scăzut	diabet zaharat ^d , hiperinsulinemie, apetit alimentar crescut, anorexie, concentrație plasmatică crescută a trigliceridelor, concentrație plasmatică crescută a colesterolului	cetoacidoză diabetică, hipoglicemie, polidipsie	intoxicație cu apă
Tulburări psihice	insomnie ^e	agitație, depresie, anxietate	tulburări ale somnului, manie, scădere a libidoului, nervozitate, coșmaruri	stare confuzională, aplatizare afectivă, anorgasmie	
Tulburări ale sistemului nervos		parkinsonism ^c , acatizie ^c , sedare/somnolență, distonie ^c , amețeli, dischinezie ^c , tremor, cefalee	dischinezie tardivă, sincopă, hiperactivitate psihomotorie, amețeli posturale, perturbări ale atenției, dizartrie, disgeuzie, hipoestezie, parestezie	sindrom neuroleptic malign, ischemie cerebrală, absență a răspunsului la stimuli, pierdere a conștienței, scădere a nivelului de conștiență, convulsii ^d , tulburări de echilibru, coordonare anormală	comă diabetică, titubații ale capului
Tulburări oculare			vedere încețoșată, conjunctivită, xerofthalmie	glaucom, tulburări de motilitate a globilor oculari, mișcări oculogire, fotofobie, creștere a secreției lacrimale, hiperemie oculară	sindrom de iris flasc (intraoperator)
Tulburări acustice și vestibulare			vertij, tinitus, dureri auriculare		
Tulburări cardiace		tahicardie	bloc atrioventricular, tulburări de conducere, electrocardiogramă cu QT prelungit, sindrom de tahicardie	fibrilație atrială, aritmie sinusală	

			posturală ortostatică, bradicardie, electrocardiogramă anormală, palpitații		
Tulburări vasculare		hipertensiune	hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică	tromboză venoasă, hiperemie facială	embolism pulmonar, ischemie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		tuse, congestie nazală	dispnee, congestie a tractului respirator, wheezing, durere faringolaringiană, epistaxis	sindrom de apnee în somn, congestie pulmonară, raluri	hiperventilație, pneumonie de aspirație, disfonie
Tulburări gastro-intestinale		durere abdominală, vărsături, greață, constipație, diaree. dispepsie, dureri dentare	disconfort abdominal, gastroenterită, disfagie, xerostomie, distensie abdominală	pancreatită, inflamație a limbii, incontinență fecală, fecalom, cheilită	obstrucție intestinală, ileus
Tulburări hepatobiliare		creștere a valorilor serice ale transaminazelor	creștere a concentrației plasmatică a gama-glutamyltransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatică ale enzimelor hepatice		icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			urticarie, prurit, erupție cutanată tranzitorie, alopecie, eczemă, xerodermie, eritem, acnee	erupție medicamentoasă, hiperkeratoză, mătreață	angioedeme, modificări ale culorii pielii, dermatită seboreică
Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și oaselor		dureri musculoscheletice, dureri lombare, artralgie	creștere a concentrației plasmatică a creatinin-fosfokinazei, spasme musculare. rigiditate articulară, slăbiciune musculară dureri la nivelul gâtului	rabdomioliză, inflamație a articulațiilor	postură anormală
Tulburări renale și ale căilor urinare			incontinență urinară, polakiurie, disurie	retenție urinară	
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală					sindrom de întrerupere la nou-născut (vezi pct. 4.6)
Tulburări ale aparatului genital și sânului		amenoree, galactoree	disfuncție erectilă, tulburări de ejaculare, tulburări menstruale ^e , ginecomastie, disfuncție sexuală, mastodinie	disconfort la nivelul sânelui, indurație la nivelul sânelui, mărire de volum a sânelui, secreție vaginală	priapism
Tulburări generale și la		febră, astenie, oboseală, reacții la	edem facial, edem ^e , creștere a	hipotermie, frisoane, sete,	scădere a temperaturii

nivelul locului de administrare		nivelul locului de administrare	temperaturi corporale, mers anormal, durere toracică, disconfort toracic, stare generală de rău, indurație	sindrom de întrerupere, abces la nivelul locului de administrare, celulită la nivelul locului de administrare, noduli la nivelul locului de administrare, hematom la nivelul locului de administrare	corporale, necroză la nivelul locului de administrare, ulcer la nivelul locului de administrare
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			cădere		

^a Frecvența acestor reacții adverse este clasificată ca „necunoscută” deoarece nu au fost observate în cadrul studiilor clinice cu palmitat de paliperidonă. Acestea provin fie din rapoarte spontane de după punerea pe piață și frecvența acestora nu poate fi stabilită sau provin din date obținute din studiile clinice cu risperidonă (orice formă farmaceutică) sau cu paliperidonă orală.

^b Cu referire la „Hiperprolactinemia” detaliată mai jos.

^c Cu referire la „Simptome extrapiramidale” detaliate mai jos.

^d În studiile controlate cu placebo, diabetul zaharat s-a raportat la 0,32% dintre subiecții tratați cu Xeplion, comparativ cu o rată de 0,39% în grupul la care s-a administrat placebo. Incidența generală din toate studiile clinice a fost de 0,65%, la toți subiecții tratați cu palmitat de paliperidonă

^e **Insomnia include:** insomnie inițială, insomnie de mijloc; **Convulsiile includ:** convulsii grand mal; **Edemele includ:** edem generalizat, edem periferic, edem cu godeu. **Tulburările menstruale includ:** întârziere a menstruației, menstruație neregulată, oligomenoree

Efectele adverse observate la formele farmaceutice care conțin risperidonă

Paliperidona este un metabolit activ al risperidonei și, de aceea, profilele reacțiilor adverse ale acestui component (atât formele farmaceutice cu administrarea orală cât și formele farmaceutice injectabile) sunt relevante una pentru cealaltă.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile anafilactice

Rareori, au fost raportate cazuri de reacții anafilactice după injecția cu Xeplion în timpul experienței de după punerea pe piață la pacienți care au tolerat anterior risperidonă sau paliperidonă orală (vezi pct. 4.4).

Reacțiile la nivelul locului de injectare

Cea mai frecventă reacție adversă asociată cu locul administrării raportată a fost durerea. Majoritatea acestor reacții raportate au fost ușoare până la moderate. Evaluările subiecților cu privire la durerea la locul administrării pe baza unei scale vizuale analogice au înregistrat o tendință de scădere a frecvenței și a intensității în timp în toate studiile de fază 2 și 3 cu Xeplion. Injecțiile la nivelul mușchiului deltoid au fost percepute ușor mai dureroase decât injecțiile corespunzătoare la nivelul mușchiului gluteal. Alte reacții la locul injecției au fost în majoritatea cazurilor ușoare ca intensitate și au inclus îndurarea (frecvent), pruritul (mai puțin frecvent) și nodulii (rar).

Simptome extrapiramidale (SEP)

SEP includ o analiză coroborată a următorilor termeni: parkinsonism (include hipersecreție salivară, rigiditate musculo-scheletică, parkinsonism, hipersalivație, rigiditate în roată dințată, bradikinezie, hipokinezie, facies de mască, încordare musculară, akinezie, rigiditate nucală, rigiditate musculară,

mers parkinsonian și reflex glabellar anormal, tremor parkinsonian de repaus), acatizie (include acatizie, agitație, hiperkinezie și sindromul picioarelor neliniștite), dischinezie (dischinezie, spasme musculare, coreoatetoză, atetoză și mioclonus), distonie (include distonie, hipertonie, torticolis, contracții musculare involuntare, contractură musculară, blefarospasm, mișcări oculogire, paralizie linguală, spasm facial, laringospasm, miotonie, opistotonus, spasm orofaringian, pleurotonus, spasm lingual și trismus) și tremor. Trebuie remarcat faptul că a fost inclus un număr mai mare de simptome care nu sunt neapărat de origine extrapiramidală.

Creșterea ponderală

În studiul cu durata de 13 săptămâni cu o doză de inițiere de 150 mg, procentul subiecților cu creștere ponderală anormală de $\geq 7\%$ a prezentat o corelație cu doza, cu o incidență de 5 % în grupul placebo comparativ cu ratele de 6 %, 8 % și 13 % în grupurile de tratament cu Xeplion de 25 mg, 100 mg și respectiv de 150 mg.

Într-un studiu clinic deschis cu durata de 33 de săptămâni pentru prevenirea recăderilor pe termen lung, pe perioada de tranziție/întreținere, 12 % dintre pacienții tratați cu Xeplion au îndeplinit acest criteriu (creștere în greutate $\geq 7\%$ față de obiectivul final al fazei dublu-orb); modificarea ponderală medie (deviație standard, DS) față de valoarea de referință a studiului deschis a fost de +0,7 (4,79) kg.

Hyperprolactinemia

În studiile clinice, la pacienții de ambele sexe care au primit Xeplions-au observat creșteri medii ale prolactinei serice. Reacțiile adverse care pot sugera creșterea concentrațiilor de prolactină (de exemplu amenoreea, galactoreea, tulburări menstruale, ginecomastia) au fost raportate în general la $< 1\%$ din subiecți.

Efecte de clasă

La utilizarea antipsihoticelor pot apărea prelungirea intervalului QT, aritmii ventriculare (fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară), moarte subită inexplicabilă, stop cardiac și torsadă a vârfurilor.

Au fost raportate cazuri de tromboembolism venos, incluzând cazuri de embolie pulmonară și cazuri de tromboză venoasă profundă asociate cu administrarea medicamentelor antipsihotice (cu frecvență necunoscută).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome

În general, semnele și simptomele așteptate sunt cele care rezultă în urma unei exagerări a efectelor farmacologice cunoscute ale paliperidonei, de exemplu somnolența și sedarea, tahicardia și hipotensiunea arterială, prelungirea intervalului QT și simptomele extrapiramidale. La un pacient a fost raportat torsada vârfurilor și fibrilația ventriculară în asociere cu administrarea paliperidonei orale în supradozaj. În caz de supradozaj acut, trebuie luată în considerare posibilitatea implicării mai multor medicamente.

Măsuri ce trebuie luate în caz de supradozaj

Atunci când se evaluează necesitățile privind tratamentul și recuperarea, trebuie luate în considerare caracteristica de eliberare prelungită a medicamentului și timpul de înjumătățire prin eliminare al paliperidonei. Nu există un antidot specific pentru paliperidonă. Trebuie aplicate măsurile generale de

susținere. Trebuie stabilită și menținută libertatea căilor respiratorii și asigurată oxigenarea și ventilația adecvate.

Monitorizarea cardiovasculară trebuie să înceapă imediat și trebuie să includă monitorizare electrocardiografică permanentă pentru depistarea posibilelor aritmii. Hipotensiunea arterială și colapsul circulator trebuie tratate cu măsuri adecvate, cum ar fi administrarea intravenoasă de lichide și/sau agenți simpatomimetici. În cazul simptomelor extrapiramidale severe trebuie administrați agenți anticolinergici. Supravegherea atentă și monitorizarea trebuie să continue până când pacientul își revine.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Psihopleptice, alte antipsihotice, codul ATC: N05AX13

Xeplion conține un amestec racemic de (+)- și (-)-paliperidonă.

Mecanism de acțiune

Paliperidona este un agent blocant selectiv al efectelor monoaminei, ale cărei proprietăți farmacologice sunt diferite de cele ale neurolepticelor tradiționale. Paliperidona se leagă puternic de receptorii serotoninergici 5-HT₂ și dopaminergici D₂. Paliperidona blochează de asemenea, receptorii adrenergici alfa 1 și, într-o măsură mai mică, receptorii histaminergici H₁ și adrenergici alfa 2. Activitatea farmacologică a enantiomerilor (+) și (-) ai paliperidonei este similară calitativ și cantitativ.

Paliperidona nu se leagă de receptorii colinergici. Deși paliperidona este un puternic antagonist D₂, despre care se crede că ameliorează simptomele pozitive ale schizofreniei, aceasta determină într-o măsură mai mică catalepsie și scăderea funcțiilor motorii comparativ cu neurolepticele tradiționale. Antagonismul serotoninergic central dominant poate scade tendința paliperidonei de a determina efecte secundare extrapiramidale.

Eficacitate clinică

Tratamentul acut al schizofreniei

Eficacitatea Xeplion în tratamentul acut al schizofreniei a fost stabilită în patru studii pe termen scurt pentru schizofrenie (unul de 9 săptămâni și trei de 13 săptămâni), controlate cu placebo, dublu-orb, randomizate, cu doză fixă, la pacienți adulți spitalizați cu recădere în episod acut, care îndeplineau criteriile DSM-IV pentru schizofrenie. În aceste studii, dozele fixe de Xeplion au fost administrate în zilele 1, 8 și 36 în cazul studiului de 9 săptămâni și suplimentar în ziua 64 în studiile de 13 săptămâni. Nu a fost necesară o suplimentare cu un antipsihotic oral în timpul tratamentului acut al schizofreniei cu Xeplion. Obiectivul final primar de eficacitate a fost definit ca o scădere a scorurilor totale pe Scala Sindroamelor Pozitive și Negative (PANSS), așa cum sunt prezentate în tabelul de mai jos. PANSS este un inventar validat multi-element compus din cinci factori pentru evaluarea simptomelor pozitive, simptomelor negative, gândirii dezorganizate, ostilității necontrolate /agitației și anxietății/depresiei. Funcționalitatea a fost evaluată cu ajutorul Scalei de Performanță Personală și Socială (PSP). PSP este o scală clinică nominală validată care măsoară funcționalitatea personală și socială în patru domenii: activitățile sociale utile (muncă și studiu), relațiile personale și sociale, îngrijirea personală și comportamentele disruptive și agresive.

Într-un studiu cu durata de 13 săptămâni (n=636) care compară trei doze fixe de Xeplion (administrare inițială de 150 mg în mușchiul deltoid urmată de 3 doze în mușchiul gluteal sau deltoid a câte 25 mg/4 săptămâni, 100 mg/4 săptămâni sau de 150 mg/4 săptămâni) cu placebo, toate cele trei doze de Xeplion au fost superioare placebo-ului în termeni de îmbunătățire a scorului total PANSS. În acest studiu, atât la dozele de 100 mg/4 săptămâni, cât și de 150 mg/4 săptămâni, dar nu și la cele de 25 mg/4 săptămâni, grupurile de tratament au demonstrat o superioritate statistică comparativ cu placebo pentru scorul PANSS. Aceste rezultate susțin eficacitatea pe toată durata tratamentului și

îmbunătățirea scorului PANSS, acestea fiind observate încă din ziua 4 cu o diferență semnificativă față de placebo în grupurile la care s-au administrat 25 mg și 150 mg de Xeplion până la ziua 8.

Rezultatele celorlalte studii au demonstrat rezultate semnificative statistic în favoarea Xeplion, cu excepția unui studiu la care s-a utilizat doza de 50 mg (vezi tabelul de mai jos).

Scor total pe scala sindroamelor pozitive și negative pentru schizofrenie (PANSS) - Modificări de la valorile inițiale la momentul final - LOCF (ultima observație raportată) pentru studiile R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 și R092670-PSY-3007: Set de analiză al eficacității primare					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*		n = 155		n = 161	n = 160
Valoare medie la momentul inițial (DS)	n = 160 86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Valoarea medie a modificării (DS)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Valoare P (vs. placebo)	--	0,034	--	< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003			n = 93	n = 94	n = 30
Valoare medie la momentul inițial (DS)	n = 132 92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Valoarea medie a modificării (DS)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Valoare P (vs. placebo)	--	--	0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004		n = 129	n = 128	n = 131	
Valoare medie la momentul inițial (DS)	n = 125 90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	--
Valoarea medie a modificării (DS)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
Valoare P (vs. placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	--
R092670-SCH-201			n=63	n=68	
Valoare medie la momentul inițial (DS)	n=66 87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Valoarea medie a modificării (DS)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
Valoare P (vs. placebo)	--	--	0,001	< 0,0001	--

* Pentru studiul R092670-PSY-3007 s-a administrat o doză de inițiere de 150 mg tuturor pacienților din grupurile de tratament cu Xeplion în ziua 1, urmată apoi de doza alocată.

Notă: Modificarea negativă a scorului indică ameliorare.

Menținerea controlului simptomelor și întârzierea recăderilor din schizofrenie

Eficacitatea Xeplion în menținerea controlului simptomatologiei și întârzierea recăderilor din schizofrenie a fost stabilită într-un studiu pe termen lung, dublu-orb, controlat cu placebo, cu doză flexibilă, în care au fost implicați 849 de subiecți adulți care îndeplineau criteriile DSM-IV pentru schizofrenie. Acest studiu a inclus o fază deschisă cu durata de 33 de săptămâni de tratament acut și de stabilizare, o fază randomizată, dublu-orb, controlată cu placebo pentru observarea recăderilor și o perioadă de extensie deschisă cu durata de 52 de săptămâni. În acest studiu, dozele utilizate de Xeplion au fost de 25, 50, 75 și 100 mg administrate lunar; doza de 75 mg a fost permisă numai în perioada de extensie deschisă de 52 de săptămâni. Subiecții au primit inițial doze flexibile (25-100 mg) de Xeplion pe durata unei perioade de tranziție de 9 săptămâni, urmată de o perioadă de menținere de 24 de săptămâni, în care subiecții trebuiau să aibă un scor PANSS de ≤ 75 . Ajustarea dozelor a fost permisă numai în primele 12 săptămâni ale perioadei de menținere. Un total de 410 pacienți stabiliți au fost randomizați fie în grupul Xeplion (durată medie de 171 zile [interval de la 1 zi la 407 zile]), fie în grupul placebo (durată medie 105 zile [interval de la 8 zile la 441 zile]) până când au prezentat o revenire a simptomelor schizofreniei pe durata variabilă a fazei dublu-orb. Studiul a fost oprit

prematur din motive de eficacitate, deoarece s-a observat un interval semnificativ mai lung până la recădere ($p < 0,0001$, figura 1) la pacienții tratați cu Xeplion în comparație cu placebo (rată de risc = 4,32; 95% CI: 2,4-7,7).

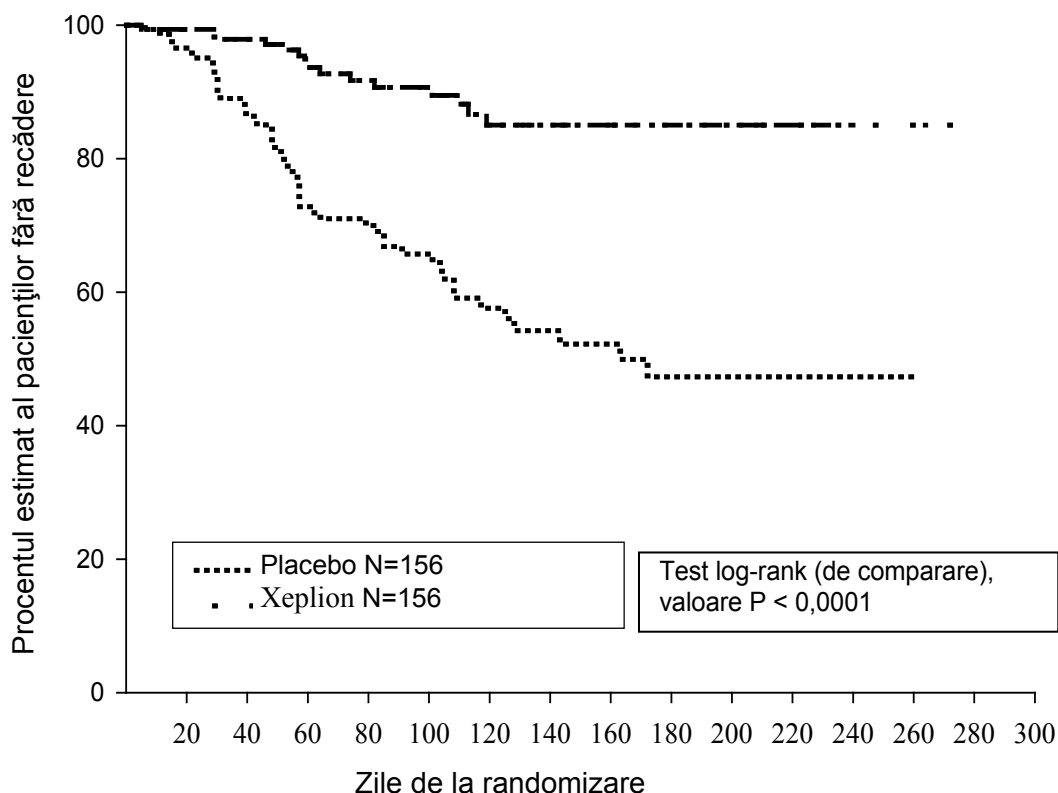


Figura 1: Estimarea Kaplan-Meier a intervalului până la recădere – analiză interimară (set de analiză interimară pentru intenția de tratament)

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xeplion la toate subgrupurile de copii și adolescenți în schizofrenie. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția și distribuția

Palmitatul de paliperidonă este un ester palmitat inactiv al paliperidonei. Ca urmare a solubilității extrem de scăzute în apă, palmitatul de paliperidonă se dizolvă lent după injectarea intramusculară înainte de a fi hidrolizat la paliperidonă și absorbit în circulația sistemică. În urma unei doze unice intramusculare, concentrațiile plasmatice ale paliperidonei cresc treptat pentru a atinge concentrațiile plasmatice maxime la un Tmax în medie de 13 zile. Eliberarea substanței active începe din ziua 1 și durează cel puțin 4 luni.

Ca urmare a injectării intramusculare a dozelor unice (25-150 mg) în mușchiul deltoid, în medie, s-a observat un C_{max} cu 28 % mai mare comparativ cu injectarea în mușchiul gluteal. Cele două administrări inițiale în mușchiul deltoid, a dozei de 150 mg în ziua 1 și a dozei de 100 mg în ziua 8 ajută la obținerea rapidă a concentrațiilor terapeutice. Profilul de eliberare și regimul de dozare a Xeplion are drept rezultat concentrații terapeutice susținute. Expunerea totală a paliperidonei ca urmare a administrării de Xeplion a fost proporțională cu doza într-un interval de dozare cuprins între

25 și 150 mg și mai puțin decât proporțional cu doza pentru C_{max} în cazul dozelor de peste 50 mg. Raportul mediu dintre concentrația la starea de echilibru maximă și cea minimă pentru o doză de 100 mg de Xeplion a fost de 1,8 în urma administrării în mușchiul gluteal și de 2,2 ca urmare a administrării în mușchiul deltoid. Timpul de înjumătățire median aparent al paliperidonei în urma administrării de Xeplion în intervalul de dozare cuprins între 25 și 150 mg s-a situat între 25 și 49 de zile.

Biodisponibilitatea absolută a palmitatului de paliperidonă în urma administrării de Xeplion este de 100 %.

În urma administrării de palmitat de paliperidonă, enantiomerii (+) și (-) ai paliperidonei suferă o inter-conversie, atingând un raport ASC de la (+) la (-) de aproximativ 1,6-1,8.

Legarea paliperidonei racemice la proteinele plasmatică este de 74 %.

Metabolizarea și eliminarea

La o săptămână de la administrarea unei doze unice orale de 1 mg de paliperidonă marcată cu C^{14} cu eliberare imediată, 59 % din doză a fost excretată nemodificată în urină, indicând faptul că paliperidona nu este metabolizată în proporție mare în ficat. Aproximativ 80 % din cantitatea marcată radioactiv administrată a fost regăsită în urină și 11 % în fecale. Patru căi metabolice au fost identificate *in vivo*, niciuna dintre ele nefiind mai mare de 6,5 % din doză: dezalchilarea, hidroxilarea, dehidrogenarea și scindarea benzisoxazolului. Deși studiile *in vitro* au sugerat un rol pentru CYP2D6 și CYP3A4 în metabolismul paliperidonei, nu există dovezi *in vivo* că aceste izoenzime joacă un rol semnificativ în metabolismul paliperidonei. Analizele de farmacocinetică populațională nu indică diferențe sesizabile în ceea ce privește clearance-ul aparent al paliperidonei după administrarea orală de paliperidonă între metabolizatorii rapizi și cei lenți ai substraturilor de CYP2D6. Studiile *in vitro* pe microzomii hepatici umani au demonstrat că paliperidona nu inhibă substanțial metabolizarea medicamentelor metabolizate de izoenzimele citocrom P450, incluzând CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 și CYP3A5.

Studiile *in vitro* au demonstrat că paliperidona este un substrat P-gp și un inhibitor slab al P-gp la concentrații mari. Nu sunt disponibile date *in vivo* iar relevanța clinică nu este cunoscută.

Palmitatul de paliperidonă injectabil cu acțiune pe termen lung versus paliperidona orală cu eliberare prelungită

Xeplion este conceput pentru a furniza paliperidona pe o perioadă de o lună, în timp ce paliperidona orală cu eliberare prelungită se administrează zilnic. Regimul de inițiere pentru Xeplion (150 mg/100 mg în mușchiul deltoid în ziua 1/ziua 8) a fost conceput pentru obținerea rapidă a concentrațiilor de paliperidonă la starea de echilibru, la inițierea tratamentului fără administrare orală suplimentară.

În general, concentrațiile plasmatică globale de inițiere cu Xeplion se încadrează în intervalul de expunere observat cu paliperidona orală de 6-12 mg cu eliberare prelungită. Utilizarea regimului de inițiere cu Xeplion a permis pacienților să rămână în această fereastră de expunere a paliperidonei orale cu eliberare prelungită de 6-12 mg, chiar și în zilele dinaintea dozei (ziua 8 și ziua 36). Din cauza diferenței între profilurile farmacocinetice medii dintre cele două medicamente, se recomandă precauție atunci când se efectuează o comparație directă a proprietăților lor farmacocinetice.

Insuficiența hepatică

Paliperidona nu este metabolizată în proporție mare în ficat. Deși Xeplion nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Într-un studiu cu paliperidonă orală efectuat la subiecți cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B), concentrațiile plasmatică ale paliperidonei libere au fost similare cu cele ale subiecților sănătoși. Paliperidona nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiența renală

A fost studiată administrarea unei doze unice orale de 3 mg de paliperidonă comprimate cu eliberare prelungită, la pacienții cu grade diferite ale funcției renale. Eliminarea paliperidonei a scăzut odată cu scăderea clearance-ului estimat al creatininei. Clearance-ul total al paliperidonei a fost redus la subiecții cu insuficiență renală în medie cu 32 % în cazul insuficienței renale ușoare (ClCr = 50 până la < 80 ml/min), cu 64 % în cazul celei moderate (ClCr = 30 până la < 50 ml/min) și cu 71 % în cazul insuficienței renale severe (ClCr = 10 până la < 30 ml/min), corespunzător unei creșteri medii a expunerii (ASC_{inf}) de 1,5, 2,6 și respectiv 4,8 ori, comparativ cu subiecții sănătoși. Se recomandă scăderea dozei de Xeplion pe baza unui număr limitat de observații la pacienții cu insuficiență renală ușoară și simulări farmacocinetice (vezi pct. 4.2).

Vârstnici

Analiza farmacocineticii populaționale nu a relevat diferențe farmacocinetice corelate cu vârsta.

Indicele de masă corporală (IMC)/greutatea corporală

Studiile farmacocinetice cu palmitatul de paliperidonă au demonstrat concentrații plasmatiche ușor mai scăzute (10-20 %) ale paliperidonei la pacienții supraponderali sau obezi comparativ cu pacienții cu greutate normală (vezi pct. 4.2).

Rasa

Analiza farmacocinetică populațională de date din studiile cu paliperidonă orală nu a demonstrat diferențe legate de rasă în farmacocinetica paliperidonei în urma administrării Xeplion.

Sexul

Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic între bărbați și femei.

Statutul de fumător

Pe baza studiilor *in vitro* cu ajutorul enzimelor hepatice umane, paliperidona nu este un substrat pentru CYP1A2; prin urmare, fumatul nu ar trebui să aibă vreun efect asupra farmacocineticii paliperidonei. Efectul fumatului asupra farmacocineticii paliperidonei nu a fost studiat pentru Xeplion. O analiză farmacocinetică populațională cu paliperidonă orală, comprimate cu eliberare prelungită a demonstrat o expunere ușor mai scăzută la paliperidonă a fumătorilor comparativ cu nefumătorii. Este puțin probabil ca diferența să aibă relevanță clinică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate cu doze repetate de palmitat de paliperidonă injectabilă intramuscular (forma farmaceutică cu administrare la 1 lună) și pentru paliperidonă administrată oral la șobolani și câini a demonstrat în principal efecte farmacologice cum ar fi sedarea și efectele mediate de prolactină la nivelul glandelor mamare și a organelor genitale. La animalele tratate cu palmitat de paliperidonă s-a observat o reacție inflamatorie la locul injecției intramusculare. Ocazional s-a observat formarea abceselor.

În studiile asupra funcției de reproducere la șobolan, efectuate cu risperidonă orală, care este transformată în mare parte în paliperidonă la șobolani și oameni, s-au observat efecte adverse asociate cu greutatea la naștere și supraviețuirea descendenților. Nu s-au observat embriotoxicitate sau malformații în urma administrării intramusculare a palmitatului de paliperidonă la șobolani gestanți până la doza maximă (160 mg/kg/zi), echivalentă cu de 4,1 ori concentrației de expunere la oameni a dozei maxime recomandate de 150 mg. Atunci când sunt administrați animalelor gestante, alți antagoniști ai dopaminei au cauzat efecte negative asupra dezvoltării capacităților de învățare și motorii ale descendenților.

Palmitatul de paliperidonă și paliperidona nu au produs efecte genotoxice. În studiile de carcinogenitate cu risperidona administrată oral la șobolani și șoareci s-au observat creșteri ale incidenței adenoamelor glandei pituitare (la șoareci), a adenoamelor pancreasului endocrin (la șobolani) și a adenoamelor glandelor mamare (la ambele specii). A fost evoluat la șobolani potențialul carcinogen al palmitatului de paliperidonă injectabil intramuscular. S-a constatat o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a incidenței adenocarcinoamelor glandelor mamare la șobolani femele la 10, 30 și 60 mg / kg / lună. Șobolani masculi au prezentat o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a incidenței adenoamelor și carcinoamelor glandelor mamare la 30 și 60 mg/kg/lună, ceea ce reprezintă de 1,2 și de 2,2 ori nivelul de expunere la doza maximă recomandată de 150 mg pentru oameni. Aceste tumori pot fi asociate antagonismului dopaminergic D2 prelungit și hiperprolactinemiei. Relevanța acestor constatări de tumori la rozătoare în ceea ce privește riscul de apariție la oameni este necunoscut.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polisorbat 20
Polietilenglicol 4000
Acid citric monohidrat
Fosfat hidrogen disodic anhidru
Fosfat dihidrogen de sodiu monohidrat
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru injecții

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută (copolimer pe bază de cicloolefine) cu piston cu opritor, cu dispozitiv de blocare a pistonului și capac pentru vârf (cauciuc din bromobutil) cu un ac de siguranță de 22G, 1 ½ inci (0,72 mm x 38,1 mm) și un ac de siguranță de 23G, 1 inci (0,64 mm x 25,4 mm).

Mărimea ambalajului:

Ambalajul secundar conține o seringă preumplută și 2 ace.

Ambalajul pentru tratamentul de inițiere:

Fiecare ambalaj secundar conține 1 x ambalaj de Xeplion 150 mg și 1 x ambalaj de Xeplion 100 mg.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/672/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 04 Martie 2011
Data ultimei reautorizări: 16 Decembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI.**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI TILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente.
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xeplion 25 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Paliperidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă, echivalentul cu paliperidonă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: polisorbit 20, polietilenglicol 4000, acid citric monohidrat, fosfat hidrogen disodic anhidru, fosfat dihidrogen de sodiu monohidrat, hidroxid de sodiu, apă pentru injecții.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

1 seringă preumplută

2 ace

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intramusculară

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30° C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/672/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xeplion 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC- COD DE BARE BIDIMENSIUNAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC- DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Xeplion 25 mg injectabil
Paliperidonă
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

25 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xeplion 50 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Paliperidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă, echivalentul a 50 mg de paliperidonă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: polisorbit 20, polietilenglicol 4000, acid citric monohidrat, fosfat hidrogen disodic anhidru, fosfat dihidrogen de sodiu monohidrat, hidroxid de sodiu, apă pentru injecții.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

1 seringă preumplută

2 ace

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intramusculară

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30° C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/672/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xeplion 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC- COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC- DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Xeplion 50 mg injectabil
Paliperidonă
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

50 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xeplion 75 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Paliperidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă, echivalentul a 75 mg de paliperidonă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: polisorbit 20, polietilenglicol 4000, acid citric monohidrat, fosfat hidrogen disodic anhidru, fosfat dihidrogen de sodiu monohidrat, hidroxid de sodiu, apă pentru injecții.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

1 seringă preumplută

2 ace

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intramusculară

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30° C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/672/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xep lion 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC- COD DE BARE BIDIMENSIUONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC- DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Xeplion 75 mg injectabil
Paliperidonă
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

75 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xeplion 100 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Paliperidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă, echivalentul a 100 mg de paliperidonă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: polisorbit 20, polietilenglicol 4000, acid citric monohidrat, fosfat hidrogen disodic anhidru, fosfat dihidrogen de sodiu monohidrat, hidroxid de sodiu, apă pentru injecții.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

1 seringă preumplută

2 ace

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intramusculară

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30° C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/672/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xep lion 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC- COD DE BARE BIDIMENSIUONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC- DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Xeplion 100 mg injectabil
Paliperidonă
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xeplion 150 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Paliperidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă, echivalentul a 150 mg de paliperidonă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: polisorbit 20, polietilenglicol 4000, acid citric monohidrat, fosfat hidrogen disodic anhidru, fosfat dihidrogen de sodiu monohidrat, hidroxid de sodiu, apă pentru injecții.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

1 seringă preumplută

2 ace

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intramusculară

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30° C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/672/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xepion 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC- COD DE BARE BIDIMENSIUONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC- DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Xeplion 150 mg injectabil
Paliperidonă
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

150 mg

6. ALTE INFORMAȚII

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
PACHETUL DE ÎNIȚIERE A TRATAMENTULUI
ETICHETĂ EXTERIOARĂ (CU CHENAR ALBASTRU)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xeplion 150 mg
Xeplion 100 mg
suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Paliperidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Xeplion 150 mg: Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă, echivalentul cu paliperidonă 150 mg.
Xeplion 100 mg: Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă, echivalentul cu paliperidonă 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: polisorbit 20, polietilenglicol 4000, acid citric monohidrat, fosfat hidrogen disodic anhidru, fosfat dihidrogen de sodiu monohidrat, hidroxid de sodiu, apă pentru injecții.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Pachetul de inițiere a tratamentului
Fiecare pachet conține 2 seringi preumplute:
1 seringă preumplută cu paliperidonă 150 mg și 2 ace
1 seringă preumplută cu paliperidonă 100 mg și 2 ace

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intramusculară

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30° C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/672/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xepion 150 mg
xepion 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC- COD DE BARE BIDIMENSIUONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC- DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANA

PC:
SN:
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR CUTIE DE
CARTON (SERINGĂ PREUMPLUTĂ 150 mg, COMPONENTĂ A PACHETULUI DE
INIȚIERE A TRATAMENTULUI – FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xeplion 150 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Paliperidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă, echivalentul cu paliperidonă 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: polisorbit 20, polietilenglicol 4000, acid citric monohidrat, fosfat hidrogen disodic anhidru, fosfat dihidrogen de sodiu monohidrat, hidroxid de sodiu, apă pentru injecții.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Ziua 1

1 seringă preumplută

2 ace

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intramusculară

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30° C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/672/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xepion 150 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON (SERINGĂ PREUMPLUTĂ 100 mg, COMPONENTĂ A PACHETULUI DE ÎNȚIERE A TRATAMENTULUI – FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xeplion 100 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Paliperidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține palmitat de paliperidonă, echivalentul cu paliperidonă 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: polisorbit 20, polietilenglicol 4000, acid citric monohidrat, fosfat hidrogen disodic anhidru, fosfat dihidrogen de sodiu monohidrat, hidroxid de sodiu, apă pentru injecții.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Ziua 8

1 seringă preumplută

2 ace

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intramusculară

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30° C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/672/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xeplion 100 mg

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Xeplion 25 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Xeplion 50 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Xeplion 75 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Xeplion 100 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Xeplion 150 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Paliperidonă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Xeplion și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xeplion
3. Cum să utilizați Xeplion
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xeplion
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xeplion și pentru ce se utilizează

Xeplion conține substanța activă numită paliperidonă care aparține unui grup de medicamente denumite antipsihotice și se utilizează ca tratament de întreținere în cazul simptomelor de schizofrenie la pacienții adulți stabiliizați cu paliperidonă sau risperidonă.

Dacă ați răspuns în trecut la tratamentul cu paliperidonă sau risperidonă și aveți simptome ușoare până la moderate, medicul dumneavoastră ar putea să înceapă tratamentul cu Xeplion fără stabilizarea anterioară cu paliperidonă sau risperidonă.

Schizofrenia este o afecțiune cu simptome „pozitive” și „negative”. Pozitive se referă la un exces de simptome care nu sunt prezente în mod normal. De exemplu, o persoană cu schizofrenie poate auzi voci sau vedea lucruri inexistente (numite halucinații), poate crede lucruri care nu sunt adevărate (numite idei delirante) sau poate simți o suspiciune neobișnuită față de ceilalți. Negative înseamnă o lipsă a comportamentelor și a sentimentelor care sunt prezente în mod normal. De exemplu, o persoană cu schizofrenie poate părea retrasă și poate să nu răspundă deloc emoțional sau poate avea dificultăți în a vorbi într-un mod clar și logic. Persoanele care suferă de această afecțiune se pot simți de asemenea deprimare, anxioase, vinovate sau tensionate.

Xeplion poate ajuta la ameliorarea simptomelor și previne reapariția simptomelor bolii dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xeplion

Nu utilizați Xeplion

- dacă sunteți alergic la paliperidonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (prezentate la pct.6).
- dacă sunteți alergic la alte medicamente antipsihotice, inclusiv la risperidonă.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Xeplion, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acest medicament nu a fost studiat la pacienții vârstnici cu demență. Cu toate acestea, pacienții vârstnici cu demență, care au fost tratați cu alte tipuri de medicamente similare, pot avea un risc crescut de atac cerebral sau deces (vezi pct. 4, Reacții adverse posibile).

Toate medicamentele au efecte secundare, iar unele dintre efectele secundare ale acestui medicament pot întârzi simptomele altor afecțiuni medicale. Din acest motiv este important să discutați cu medicul dumneavoastră oricare dintre următoarele afecțiuni care se pot agrava pe durata tratamentului cu acest medicament.

- dacă aveți boala Parkinson
- dacă ați fost diagnosticat cu o afecțiune ale cărei simptome includ temperatură mare și rigiditate musculară (cunoscută și sub numele de sindrom neuroleptic malign)
- dacă ați experimentat vreodată mișcări anormale la nivelul limbii sau feței (dischinezie tardivă).
- dacă știți că ați avut în trecut valori scăzute ale globulelor albe (care ar fi putut fi cauzate sau nu de alte medicamente)
- dacă sunteți diabetic sau sunteți predispus la diabet zaharat
- dacă ați avut cancer mamar sau o tumoră la nivelul glandei pituitare (hipofizei) din creier
- dacă aveți o afecțiune cardiacă sau urmați un tratament pentru o afecțiune cardiacă, ce vă predispune la tensiune arterială mică
- dacă aveți tensiune arterială mică în momentul în care vă ridicați brusc în picioare sau vă așezați brusc
- dacă aveți epilepsie
- dacă aveți o afectare a rinichilor
- dacă aveți o afectare a ficatului
- dacă aveți erecție prelungită și/sau dureroasă
- dacă aveți probleme de menținere a temperaturii corporale interne sau sunteți expus la supraîncălzire
- dacă aveți un nivel anormal de mare al hormonului prolactină în sânge sau dacă aveți o tumoră eventual dependentă de prolactină
- dacă dumneavoastră aveți sau cineva din familia dumneavoastră are un istoric de formare a cheagurilor de sânge, deoarece antipsihoticele au fost asociate cu formarea cheagurilor de sânge.

Dacă suferiți de vreuna dintre aceste afecțiuni, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră, deoarece acesta poate dori să vă ajusteze doza sau să vă monitorizeze pentru un anumit timp.

Deoarece la pacienții tratați cu acest medicament s-a observat foarte rar scăderea periculoasă a unui anumit tip de globule albe din sânge, necesare pentru a lupta împotriva infecției, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice numărul de globule albe din sânge.

Chiar dacă ați tolerat anterior risperidona sau paliperidona administrată oral, pot să apară rar reacții alergice după ce ați primit injecții de Xeplion. Solicitați asistență medicală imediat dacă prezentați o erupție trecătoare pe piele, umflare a gâtului, mâncărimi, sau probleme de respirație, deoarece acestea pot fi semne ale unei reacții alergice grave.

Acest medicament poate determina creșterea în greutate. O creștere semnificativă în greutate poate afecta în mod negativ sănătatea dumneavoastră. Medicul dumneavoastră trebuie să vă măsoare în mod regulat greutatea.

Deoarece la pacienții tratați cu acest medicament s-a observat diabet zaharat sau agravarea diabetului zaharat pre-existent, medicul dumneavoastră trebuie să verifice semnele de hiperglicemie. La pacienții cu diabet zaharat pre-existent, glicemia trebuie monitorizată regulat.

Dat fiind faptul că acest medicament poate reduce senzația de vomă, există posibilitatea ca acesta să mascheze răspunsul normal al organismului la ingerarea de substanțe toxice sau la alte afecțiuni medicale.

În timpul unei operații la nivelul ochiului, care vi se efectuează din cauza opacității cristalinului (intervenție chirurgicală pentru cataractă), pupila (partea circulară neagră din mijlocul ochiului) poate să nu crească în dimensiune atât cât este necesar. De asemenea, irisul (partea colorată a ochiului), poate deveni flasc în timpul intervenției chirurgicale și acest fapt poate duce la leziuni ale ochiului. Dacă sunteți planificat pentru a avea o operație la ochi, asigurați-vă că spuneți medicului dumneavoastră oftalmolog că luați acest medicament.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Alte medicamente și Xeplion

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau veți lua orice alte medicamente.

Dacă luați acest medicament cu carbamazepină (un stabilizator antiepileptic și un stabilizator a stării de spirit), ar putea fi necesară o modificare a dozei acestui medicament.

Dat fiind faptul că acest medicament acționează în principal la nivelul creierului, interferența cu alte medicamente care acționează la acest nivel poate cauza o exagerare a efectelor secundare, cum ar fi somnolența sau alte efecte la nivelul creierului, cum sunt medicamentele psihiatrice, opioide, antihistaminice și somnifere.

Dat fiind faptul că acest medicament poate scădea tensiunea arterială, se recomandă precauție la utilizarea acestui medicament împreună cu alte medicamente care scad tensiunea arterială.

Acest medicament poate scădea efectul medicamentelor pentru boala Parkinson și sindromului picioarelor neliniștite (de exemplu, levodopa).

Acest medicament poate determina o anomalie la nivelul electrocardiografei (ECG), aceasta arătând un timp mai îndelungat pentru deplasarea unui impuls electric printr-o anumită regiune a inimii (cunoscută ca „prelungire QT”). Alte medicamente care au acest efect includ anumite medicamente folosite la tratarea tulburărilor de ritm cardiac sau a infecțiilor, precum și alte antipsihotice.

Dacă sunteți predispus la convulsii, acest medicament poate crește riscul apariției acestora. Alte medicamente care au acest efect includ anumite medicamente folosite la tratarea depresiei sau a infecțiilor, precum și alte antipsihotice.

Xeplion împreună cu alcool

Consumul de alcool etilic trebuie evitat.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să utilizați acest medicament în timpul sarcinii decât dacă ați discutat despre aceasta cu medicul dumneavoastră. Următoarele simptome pot să apară la nou-născuții ale căror mame au utilizat paliperidonă în ultimul trimestru (ultimele trei luni de sarcină): tremurături, rigiditate și/sau slăbiciune musculară, somnolență, agitație, probleme la respirație și dificultăți de hrănire. În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre aceste simptome, poate fi necesar să vă contactați medicul.

Acest medicament poate trece de la mamă la copil prin laptele matern și poate face rău sugarului. Prin urmare, nu trebuie să alăptați cât timp utilizați acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Amețeli, oboseală extremă și probleme de vedere pot apărea pe durata tratamentului cu acest medicament (vezi pct. 4). Acestea trebuie avute în vedere atunci când care este necesară o atenție completă, de exemplu în timpul conducerii unui autovehicul sau folosirii unui utilaj.

Informații importante privind unele componente ale Xeplion

Pentru intervalul normal de dozare, acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per doză, aceasta însemnând în principiu că „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Xeplion

Acest medicament se administrează de către medicul dumneavoastră sau alt cadru medical calificat. Medicul dumneavoastră vă va spune când veți face următoarea injecție. Este important să nu omiteți doza programată. Dacă nu puteți onora programarea la medic, asigurați-vă că îl sunați imediat astfel încât să faceți o altă programare cât mai curând posibil.

Vi se va administra prima injecție (150 mg) și cea de-a doua injecție (100 mg) de acest medicament în partea superioară a brațului, la interval de aproximativ o săptămână. Ulterior, vi se va administra o injecție (doza cuprinsă între 25 mg și 150 mg) fie în partea superioară a brațului, fie la nivelul fesei, o dată pe lună.

Dacă medicul dumneavoastră schimbă tratamentul de la administrarea de risperidonă cu eliberare prelungită la acest medicament, vi se va administra prima injecție de medicament (doza cuprinsă între 25 mg și 150 mg) fie în partea superioară a brațului, fie la nivelul fesei, la data la care era programată următoarea injecție cu risperidonă. Ulterior, vi se va administra o injecție (doza cuprinsă între 25 mg și 150 mg) fie în partea superioară a brațului, fie la nivelul fesei, o dată pe lună.

În funcție de simptome, medicul dumneavoastră vă poate crește sau reduce doza de medicament, la momentul administrării lunare a medicamentului dumneavoastră.

Pacienți cu afecțiuni ale rinichilor

Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza de medicament bazat pe funcția rinichilor dumneavoastră. Dacă aveți o afecțiune renală ușoară, doctorul dumneavoastră vă va da o doză mai mică. Dacă aveți o afecțiune renală moderată sau severă, acest medicament nu trebuie utilizat.

Vârstnici

Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza de medicament dacă funcția rinichilor dumneavoastră este redusă.

Dacă vi se administrează mai mult Xeplion decât este necesar

Acest medicament vă va fi administrat sub supraveghere medicală; de aceea, este improbabil că veți primi o doză prea mare.

Pacienții cărora li s-a administrat prea multă paliperidonă pot experimenta următoarele simptome: somnolență sau sedare, frecvență cardiacă crescută, tensiune arterială scăzută, electrocardiogramă anormală (urmărirea electrică a activității inimii) sau mișcări lente sau anormale ale feței, corpului, brațelor sau picioarelor.

Dacă întrerupeți tratamentul cu Xeplion

Dacă nu vi se mai administrează injecțiile, veți pierde efectele medicamentului. Nu trebuie să întrerupeți acest medicament numai dacă medicul dumneavoastră vă spune acest lucru, deoarece simptomele pot reveni.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, totuși acestea nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă:

- aveți cheaguri de sânge în vene, în special la nivelul picioarelor (simptomele pot fi umflare, durere și înroșire la nivelul picioarelor), cheaguri care se pot deplasa prin vasele de sânge până la nivelul plămânilor și pot determina durere la nivelul pieptului și dificultăți la respirație. Dacă observați oricare dintre aceste simptome, solicitați imediat sfatul medicului.
- aveți demență și prezentați o modificare bruscă a stării dumneavoastră mintale sau slăbiciune instalată brusc sau amorțeli la nivelul feței, brațelor sau picioarelor, în special pe o parte, sau vorbire încetinită, chiar și pentru o perioadă scurtă de timp. Acestea pot fi semnele unui accident vascular cerebral.
- aveți febră, rigiditate musculară, transpirații sau reducere a nivelului de conștiență (o boală numită "sindrom neuroleptic malign"). Este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență.
- sunteți bărbat și aveți erecție prelungită sau dureroasă. Aceasta se numește priapism. Este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență.
- aveți mișcări involuntare ritmice ale limbii, gurii și feței. Poate fi necesară întreruperea tratamentului cu paliperidonă.
- prezentați o reacție alergică gravă caracterizată prin febră, umflare a gurii, feței, buzelor sau limbii, scurtare a respirației, mâncărime, erupție trecătoare pe piele și, uneori, scăderi ale tensiunii arteriale (aceste simptome reprezintă o „reacție anafilactică”). Chiar dacă ați tolerat anterior risperidona sau paliperidona administrată oral, pot să apară rar reacții alergice după ce ați primit injecții cu paliperidonă.
- sunteți programat pentru o operație la ochi, nu uitați să-i spuneți medicului oftalmolog că luați acest medicament. În timpul operației pentru opacifierea cristalinului (cataractă), irisul (zona colorată a ochiului) poate deveni flasc (cunoscut ca „sindrom de iris flasc”) ce poate conduce la leziuni la nivelul ochiului.
- știți că aveți un număr periculos de mic al anumitor tipuri de globule albe din sângele dumneavoastră, necesare în lupta împotriva infecțiilor

Se pot produce următoarele reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane:

- incapacitate de a adormi sau de a rămâne adormit

Reacții adverse frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane:

- simptome de răceală comună, infecții de tract urinar, senzație de gripă
- Xeplion poate crește nivelul unui hormon denumit "prolactină" identificat cu ocazia unui test de sânge (care poate sau nu să determine manifestări). Când apar manifestările de prolactinemie, acestea pot include: (la bărbați) umflare a sânilor, dificultăți de a obține sau de a menține o erecție sau alte disfuncții sexuale, (la femei) disconfort la nivelul sânilor, scurgeri de lapte la nivelul sânilor, absența menstruației sau alte tulburări menstruale.
- glicemie crescută, creștere a greutateii, scădere a greutateii, scădere a poftei de mâncare
- iritabilitate, depresie, anxietate.
- parkinsonism: această afecțiune poate include mișcări încete sau modificate ale corpului, senzație de încordare sau rigiditate musculară (mișcările dumneavoastră devin sacadate) și, uneori, chiar o senzație de „înghețare“ a mișcărilor și apoi repornire. Alte semne de parkinsonism includ mers lent târșăit, un tremor în repaus, creștere a secreției salivare și/sau senzație de gură apoasă, față lipsită de expresie.
- neliniște, senzație de somnolență sau stare de alertă scăzută
- distonie: aceasta este o stare care implică contracții musculare involuntare, încetinite sau susținute. Deși poate implica orice parte a corpului (având ca rezultat o postură anormală),

distonia implică adesea mușchii feței, producând mișcări anormale ale ochilor, gurii, limbii sau maxilarului.

- amețeli
- dischinezie: aceasta este o stare care implică mișcări musculare involuntare și poate include mișcări repetitive, spastice, neregulate sau spasmodice.
- tremor (tremurături)
- dureri de cap
- bătăi rapide ale inimii
- tensiune arterială mare
- tuse, nas înfundat
- durere abdominală, vărsături, greață, constipație, diaree, indigestie, dureri de dinți
- concentrații crescute ale transaminazelor în sânge
- dureri osoase sau musculare, dureri de spate, dureri articulare
- absența ciclului menstrual
- scurgeri de lapte la nivelul sânilor
- febră, slăbiciune, fatigabilitate (oboseală)
- o reacție la nivelul locului de administrare, incluzând mâncărime, durere sau inflamație

Reacții adverse mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane:

- pneumonie, infecții la nivelul plămânilor (bronșită), infecții ale căilor respiratorii, infecție a sinusurilor, infecție a vezicii urinare, infecție a urechii, infecție a unghiilor determinată de fungi (ciuperci), amigdalită, infecții ale pielii
- reducere a numărului globulelor albe, reducerea unui tip de globule albe care ajută să vă protejați împotriva infecției, reducere a trombocitelor (celule de sânge care ajută la oprirea sângerărilor), anemie
- reacție alergică
- diabet zaharat sau înrăutățire a unui diabet zaharat, creștere a concentrației insulinei (un hormon care controlează concentrația zahărului în sânge) în sângele dumneavoastră
- creștere a poftei de mâncare
- pierdere a poftei de mâncare determinând malnutriție și greutate scăzută
- concentrații crescute de trigliceride în sânge (o grăsime), creștere a concentrației colesterolului în sângele dumneavoastră
- tulburări ale somnului, stare de dispoziție euforică (manie), libido scăzut, nervozitate, coșmaruri
- dischinezie tardivă (spasme sau convulsii incontrolabile la nivelul feței, limbii sau altor părți ale corpului). Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți mișcări ritmice involuntare ale limbii, gurii și feței. Poate fi necesară întreruperea tratamentului cu acest medicament.
- leșin, nevoie permanentă de a vă mișca părți ale corpului, amețeli în poziție verticală, tulburări de atenție, tulburări de vorbire, pierdere a gustului sau gust anormal, reducere a sensibilității pielii la durere și atingere, senzație de furnicături, înțepături sau senzație de amorțeală la nivelul pielii
- vedere încețoșată, infecție la nivelul ochilor sau "conjunctivită acută", senzație de ochi uscat
- senzație de rotire (vertij), țiuțuri în urechi, dureri în urechi
- întrerupere în activitatea de conducere între părțile superioare și inferioare ale inimii, traseu electric anormal al inimii, prelungire a intervalului QT al inimii dumneavoastră, bătăi rapide ale inimii la ridicarea în picioare, bătăi lente ale inimii, traseu electric anormal al inimii (pe electrocardiogramă sau ECG), o senzație de fluturare sau bătăi în piept (palpitații)
- tensiune arterială mică, tensiune arterială mică la ridicarea în picioare (prin urmare, unele persoane care iau acest medicament pot avea o senzație de leșin, amețeli sau pot leșina la ridicarea în picioare sau așezarea bruscă)
- dificultăți la respirație, congestie a căilor respiratorii, respirație șuierătoare, dureri în gât, sângerare nazală
- disconfort abdominal, infecție la nivelul stomacului sau intestinului, dificultăți la înghițire, gură uscată,
- eliminare excesivă de gaze sau flatulență

- concentrație crescută a GGT (o enzimă de la nivelul ficatului numită gama-glutamyltransferaza) în sângele dumneavoastră, concentrații crescute ale enzimelor hepatice în sângele dumneavoastră
- urticarie, mâncărime, erupție trecătoare pe piele, cădere a părului, eczemă, piele uscată, înroșire a pielii, acnee
- creștere a concentrației CPK (creatinin fosfokinaza) în sângele dumneavoastră, o enzimă care este eliberată uneori când se produc rupturi ale fibrelor musculare
- spasme musculare, rigiditate articulară, slăbiciune musculară, dureri de gât
- incontinență (lipsa controlului) urinară, urinare frecventă, dureri la urinat
- disfuncție erectilă, tulburări de ejaculare, absența menstruației sau alte probleme ale ciclului menstrual (la femei), creștere a sânilor la bărbați, disfuncție sexuală, durere la nivelul sânilor
- umflare a feței, gurii, ochilor sau buzelor, umflare la nivelul corpului, brațelor sau picioarelor
- creștere a temperaturii corporale
- modificare a modului în care mergeți
- dureri în piept, disconfort toracic, stare generală de rău
- îngroșare a pielii
- căderi

Reacții adverse rare: pot afecta până la 1 din 1000 pacienți:

- infecții ale ochiului
- inflamație a pielii determinată de acarieni, abces sub piele
- reducere a numărului globulelor albe care ajută la protecția împotriva infecțiilor, reducere a numărului de trombocite (celule din sânge care ajută la oprirea sângerărilor), creștere a numărului de eozinofile (un tip de globule albe) în sângele dumneavoastră.
- secreție inadecvată a unui hormon care controlează volumul de urină
- prezență de zahăr în urină
- complicații ale diabetului zaharat necontrolat care pot pune viața în pericol
- hipoglicemie
- ingestie excesivă de apă
- confuzie
- absență a emoțiilor
- incapacitatea de a avea orgasm
- sindrom neuroleptic malign (confuzie, reducere sau pierdere a conștienței, temperatură mare a corpului și rigiditate musculară severă), probleme ale vaselor de sânge din creier, inclusiv întreruperea bruscă a fluxului de sânge la nivelul creierului (accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor), incapacitate de a răspunde la stimuli, pierdere a conștienței, nivel scăzut al conștienței, convulsie (crize), tulburări de echilibru
- tulburări de coordonare
- glaucom (creștere a presiunii la nivelul globului ocular)
- tulburări ale mișcărilor globilor oculari, mișcări de rotație ale ochilor, hipersensibilitate a ochilor la lumină, creștere a secreției lacrimale, înroșire a ochilor
- fibrilație atrială (ritm anormal al bătăilor inimii), bătăi neregulate ale inimii
- cheaguri de sânge în vene, în special la nivelul picioarelor (simptomele includ umflare, durere și înroșire la nivelul piciorului). Dacă observați oricare dintre aceste simptome, vă rugăm să solicitați imediat sfatul medicului.
- înroșire a feței
- tulburări respiratorii în timpul somnului (oprire a respirației în timpul somnului)
- congestie pulmonară
- , zgomote pulmonare similare unor pocnituri,
- inflamație a pancreasului, umflare a limbii, incontinență a materiilor fecale, scaune foarte tari
- buze crăpate
- erupție trecătoare pe piele asociată cu utilizarea medicamentului, îngroșare a pielii, mătrează
- rupturi ale fibrelor musculare și dureri musculare (rabdmioliză)
- umflare a articulațiilor

- incapacitate de eliminare a urinii
- disconfort la nivelul sânilor, mărire de volum a glandei mamare, mărire a sânilor,
- scurgere vaginală
- temperatură foarte scăzută a corpului, frisoane, senzație de sete
- simptome de întrerupere la oprirea administrării medicamentului
- acumulare de puroi produsă de o infecție la locul administrării, infecție cutanată profundă, un chist la locul administrării, vânătăie la locul administrării

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile:

- un număr periculos de mic al anumitor tipuri de globule albe din sângele dumneavoastră, necesare în lupta împotriva infecțiilor
- reacție alergică severă caracterizată prin febră, umflare la nivelul gurii, feței, buzelor sau limbii, dificultăți la respirație, senzație de mâncărime, erupție trecătoare pe piele și, uneori, scădere a tensiunii arteriale
- ingestie excesivă și periculoasă de apă
- comă determinată de un diabet zaharat necontrolat prin tratament
- tremurături ale capului
- cheaguri de sânge în plămâni ce provoacă dureri în piept și dificultăți la respirație. Dacă observați oricare dintre aceste simptome, vă rugăm să solicitați imediat sfatul medicului.
- scădere a nivelului de oxigen în anumite părți ale corpului (din cauza fluxului sanguin redus)
- respirație rapidă, superficială, pneumonie determinată de inhalarea de alimente, tulburări ale vocii
- blocaj la nivel intestinal, lipsă a mișcărilor musculare intestinale care cauzează blocaje
- colorarea în galben a pielii și a albului ochilor (icter)
- reacție alergică severă însoțită de umflare care se poate manifesta la nivelul gâtului și poate determina dificultăți la respirație
- modificări ale culorii pielii, mâncărime și descuamare la nivelul pielii capului sau a pielii
- postură anormală a corpului
- nou-născuți ai mamelor care au luat Xeplion în timpul sarcinii pot avea reacții adverse la medicament și/sau simptome de întrerupere a medicamentului, cum ar fi iritabilitate, contracții musculare lente sau susținute, tremurături, somnolență, probleme de respirație sau de alimentare
- priapism (o erecție prelungită care poate necesita tratament chirurgical)
- scădere a temperaturii corpului
- celule moarte pe suprafața pielii la locul de administrare și ulcer la locul de administrare.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xeplion

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul pachetului și alte informații

Ce conține Xeplion

Substanța activă este paliperidona.

Fiecare seringă preumplută Xeplion 25 mg conține palmitat de paliperidonă 39 mg.

Fiecare seringă preumplută Xeplion 50 mg conține palmitat de paliperidonă 78 mg.

Fiecare seringă preumplută Xeplion 75 mg conține palmitat de paliperidonă 117 mg.

Fiecare seringă preumplută Xeplion 100 mg conține palmitat de paliperidonă 156 mg.

Fiecare seringă preumplută Xeplion 150 mg conține palmitat de paliperidonă 234 mg.

Celelalte componente sunt:

Polisorbat 20

Polietilenglicol 4000

Acid citric monohidrat

Fosfat hidrogen disodic anhidru

Fosfat dihidrogen de sodiu monohidrat

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

Cum arată Xeplion și conținutul ambalajului

Xeplion este o suspensie injectabilă albă până la aproape albă, cu eliberare prelungită, într-o seringă preumplută.

Fiecare pachet conține 1 seringă preumplută și 2 ace.

Pachetul de inițiere:

Fiecare pachet conține o doză Xeplion 150 mg și o doză Xeplion 100 mg.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

Fabricantul

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

Pentru orice informații despre acest medicament, contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

Authorisation Holder.

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

България

”Джонсън & Джонсън България” ЕООД

Тел.: +359 2 489 9400

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: +39 02/2510.1

Κόπος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

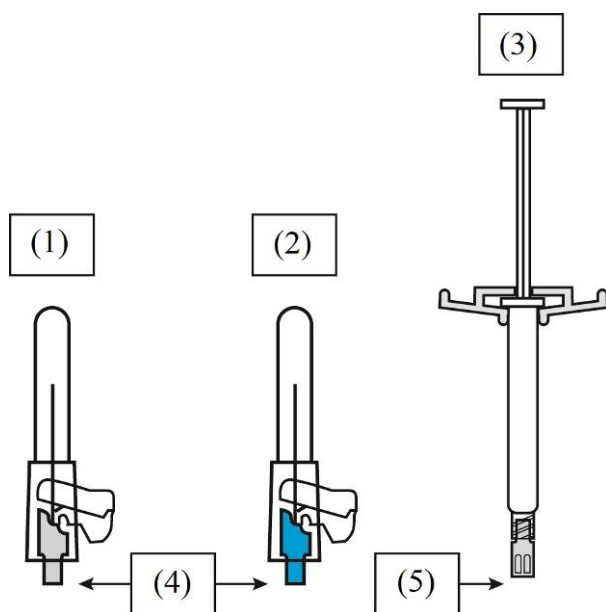
Acest prospect a fost revizuit în MM/YYYY

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății și trebuie citite de profesioniștii din domeniul sănătății în asociere cu informațiile de prescriere complete (Rezumatul caracteristicilor produsului).

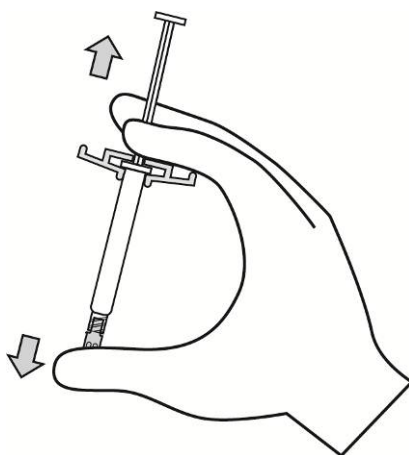
Suspensia injectabilă este de unică folosință. Aceasta trebuie verificată vizual înainte de administrare, cu privire la impurități. A nu se utiliza dacă seringă prezintă vizibil materii străine.

Pachetul conține o seringă preumplută și 2 ace de siguranță (un ac de 1 ½-inci, calibru 22G [38,1 mm x 0,72 mm] și un ac de 1 inci, calibru 23G [25,4 mm x 0,64 mm]) pentru injectare intramusculară. Xeplion este de asemenea disponibil într-un pachet de inițiere a tratamentului, care conține o a doua seringă preumplută și 2 ace de siguranță suplimentare.



- (1) 22G x 1^{1/2}” (Ambou gri)
- (2) 23G x 1” (Ambou albastru)
- (3) Seringă preumplută
- (4) Ambou
- (5) Capac pentru vârful

1. Agitați bine seringă timp de minim 10 secunde pentru a asigura o suspensie omogenă.



2. Alegeți acul potrivit.

Prima doză de inițiere a tratamentului cu Xeplion (150 mg) trebuie administrată în Ziua 1 în mușchiul DELTOID utilizând un ac pentru injecție în mușchiul DELTOID. A doua doză de

inițiere a tratamentului cu Xeplion (100 mg) se administrează, de asemenea, în mușchiul DELTOID o săptămână mai târziu (Ziua 8), utilizând un ac pentru injecție în mușchiul DELTOID.

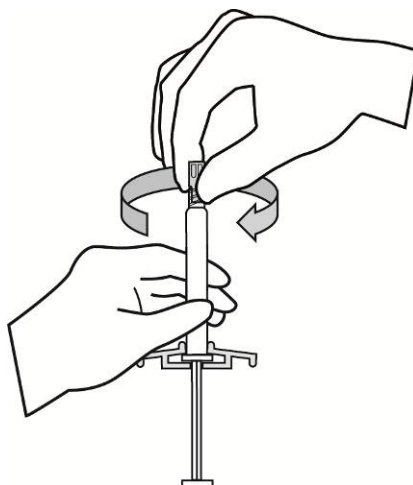
Dacă tratamentul pacientului este schimbat de la administrarea de risperidonă cu eliberare prelungită la utilizarea de Xeplion, prima injecție de Xeplion (doza cuprinsă între 25 mg și 150 mg) poate fi administrată fie la nivelul mușchiului DELTOID, fie la nivelul mușchiului GLUTEAL, utilizând acul corespunzător locului de injecție ales la momentul următoarei administrări.

Ulterior, injecțiile lunare din cadrul tratamentului de întreținere pot fi administrate fie la nivelul mușchiului DELTOID, fie la nivelul mușchiului GLUTEAL, utilizând acul corespunzător locului de injecție.

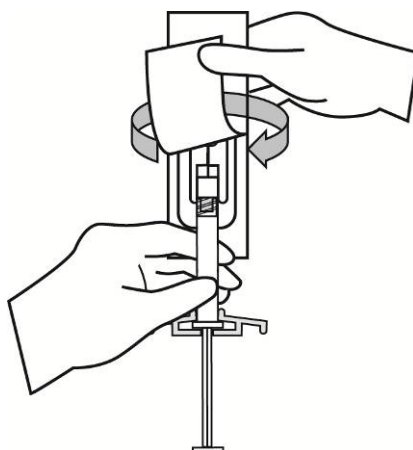
Pentru injectarea în DELTOID, dacă pacientul are < 90 kg, folosiți acul de 1 inci și calibru **23G** (25,4 mm x 0,64 mm) (acul cu ambou de culoare **albastră**); dacă pacientul cântărește ≥ 90 kg, folosiți acul de 1 ½-inci și calibru **22G** (38,1 mm x 0,72 mm) (acul cu ambou de culoare **gri**).

Pentru injectarea în GLUTEAL, folosiți acul de 1 ½-inci și calibru **22G** (38,1 mm x 0,72 mm) (acul cu ambou de culoare **gri**).

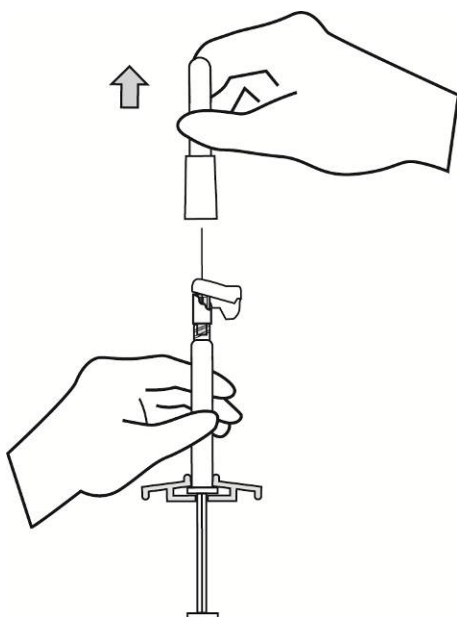
3. Ținând seringă vertical, scoateți capacul din cauciuc cu o mișcare de răsucire.



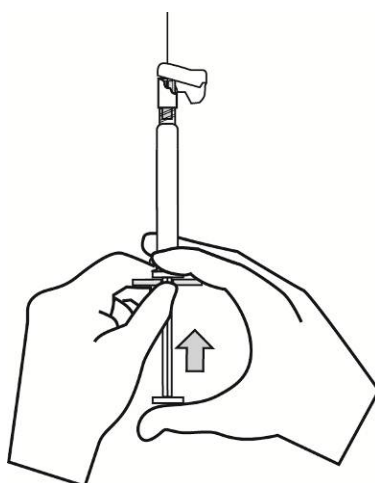
4. Deschideți pe jumătate folia protectoare a acului de siguranță. Prindeți teaca acului folosindu-vă de folia din plastic. Montați acul de siguranță pe conectorul cu lumen al seringii, printr-o mișcare ușoară de răsucire în sens orar.



5. Scoateți teaca acului de pe acesta, trăgând-o drept. Nu răsușiți teaca, deoarece acul se poate detașa de pe seringă.

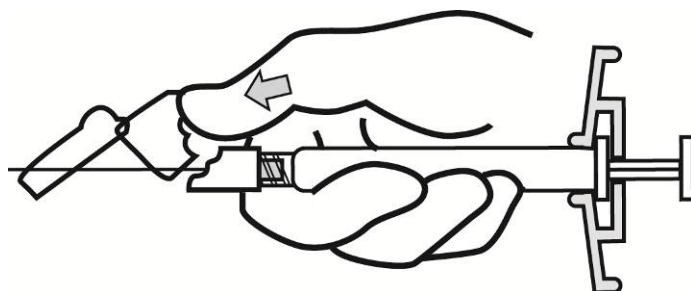


6. Aduceți seringa cu acul montat în poziție verticală pentru scoaterea aerului. Scoateți aerul din seringă deplasând cu grijă tija pistonului înspre înainte.

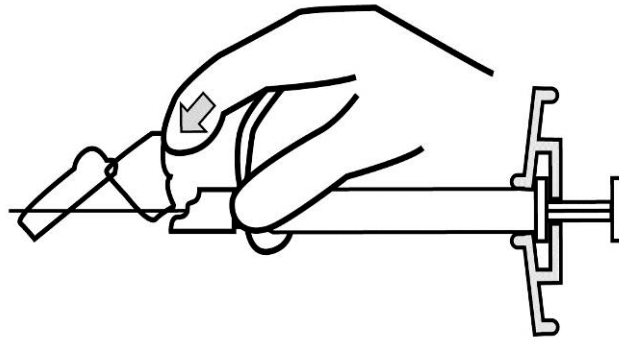


7. Injectați intramuscular tot conținutul încet, profund, în mușchiul deltoid sau gluteal al pacientului. **A nu se administra intravascular sau subcutanat.**
8. După finalizarea injecției, folosiți fie degetul mare, fie degetul unei mâini (8a, 8b) sau o suprafață plană (8c) pentru a activa sistemul de protecție a acului. Sistemul este complet activat când auziți un „clic”. Aruncați seringa cu acul în mod corespunzător.

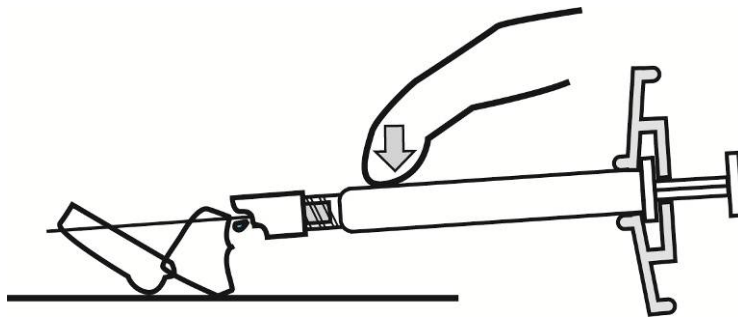
8a



8b



8c



Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.