

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xeplion 25 mg injektioneste, depotsuspensio
Xeplion 50 mg injektioneste, depotsuspensio
Xeplion 75 mg injektioneste, depotsuspensio
Xeplion 100 mg injektioneste, depotsuspensio
Xeplion 150 mg injektioneste, depotsuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

25 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 39 mg paliperidonipalmitaattia vastaten 25 mg:aa paliperidonia.

50 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 78 mg paliperidonipalmitaattia vastaten 50 mg:aa paliperidonia.

75 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 117 mg paliperidonipalmitaattia vastaten 75 mg:aa paliperidonia.

100 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 156 mg paliperidonipalmitaattia vastaten 100 mg:aa paliperidonia.

150 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 234 mg paliperidonipalmitaattia vastaten 150 mg:aa paliperidonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, depotsuspensio.

Suspensio on valkoista tai luonnonvalkoista. Suspension pH on neutraali (noin 7,0).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xeplion on tarkoitettu skitsofrenian pitkäaikaishoitoon aikuispotilailla, kun potilaan tila on saatu vakautetuksi paliperidonilla tai risperidonilla.

Xeplion-hoito voidaan aloittaa tietyissä tapauksissa aikuisille skitsofreniapotilaille, ilman ennen hoitoa tapahtuvaa potilaan tilan vakauttamista suun kautta annettavalla lääkityksellä, jos potilas on aiemmin saanut vasteen suun kautta annettuun paliperidoniin tai risperidoniin, potilaan psykoottiset oireet ovat lieviä tai keskivaikeita ja potilas tarvitsee pitkävaikutteisina injektioina annettavaa hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Xeplion-hoidon suositeltu aloitusannos on 150 mg ensimmäisenä hoitopäivänä (hoitopäivänä 1) ja 100 mg viikon kuluttua (hoitopäivänä 8). Kumpikin annos annetaan hartialihakseen, jotta hoitopitoisuus saavutetaan nopeasti (ks. kohta 5.2). Kolmas annos pitää antaa yhden kuukauden kuluttua toisen aloitusannoksen jälkeen. Suositeltu kuukausittain annettava ylläpitoannos on 75 mg. Osa potilaista saattaa hyötyä pienemmästä tai suuremmasta, 25–150 mg:n suuruisesta, annoksesta potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan. Ylipainoiset tai liikalihavat potilaat saattavat tarvita tämän annosvälin suurimpia annoksia (ks. kohta 5.2). Kuukausittain annettavat ylläpitoannokset voidaan antaa toisen aloitusannoksen jälkeen joko hartia- tai pakaralihakseen.

Ylläpitoannosta voidaan säätää kuukausittain. Annosta muutettaessa on otettava huomioon, että Xeplion on pitkävaikutteinen valmiste (ks. kohta 5.2), joten ylläpitoannosten täysi teho saattaa olla havaittavissa vasta useiden kuukausien kuluttua.

Siirtyminen suun kautta annetusta paliperidonidepotvalmisteesta tai suun kautta annetusta risperidonista Xeplion-hoitoon

Xeplion-hoito pitää aloittaa kohdan 4.2 alussa kuvatulla tavalla. Jos potilaan tila on saatu aiemmin vakaaksi paliperidonidepottablettien eri annoksilla, kuukausittaisen Xeplion-ylläpito-hoidon aikana voidaan saavuttaa injektioilla samankaltainen vakaan tilan paliperidonipitoisuus. Seuraavassa esitetään samankaltaisen vakaan tilan pitoisuuden saavuttamiseen tarvittavat Xeplion-ylläpitoannokset:

Samankaltaiseen paliperidonialtistukseen ylläpito-hoidossa tarvittavat paliperidonidepottabletti- ja Xeplion-annokset	
Aiempi paliperidonidepottablettiannos	Xeplion-injektio
3 mg vuorokaudessa	25–50 mg kuukaudessa
6 mg vuorokaudessa	75 mg kuukaudessa
9 mg vuorokaudessa	100 mg kuukaudessa
12 mg vuorokaudessa	150 mg kuukaudessa

Aiempi suun kautta otettava paliperidoni- tai risperidonilääkitys voidaan lopettaa, kun Xeplion-hoito aloitetaan. Joillekin potilaille saattaa olla hyötyä lääkityksen lopettamisesta vähitellen. Joillakin potilailla, jotka siirtyvät suuremmista suun kautta otettavista paliperidoniannoksista (esim. 9–12 mg vuorokaudessa) pakaralihakseen annettaviin Xeplion-injektioihin, voi plasman paliperidonipitoisuus jäädä alhaisemmaksi 6 kuukauden ajan hoidon vaihtamisen jälkeen. Tämän vuoksi voidaan harkita injektioiden antamista vaihtoehtoisesti hartialihakseen ensimmäisten 6 kuukauden ajan.

Siirtyminen risperidonidepotinjektioista Xeplion-hoitoon

Kun potilas siirtyy Xeplion-hoitoon injektiona annettavasta pitkävaikutteisesta risperidonista, Xeplion-hoito aloitetaan seuraavan suunnitellun injektion antoajankohtana. Tämän jälkeen Xeplion-hoitoa jatketaan kuukauden välein. Tällöin ei tarvita kohdassa 4.2 kuvattua viikon välein annettavaa aloitusannostusta (hoitopäivinä 1 ja 8 lihakseen annettavia injektioita).

Jos potilaan tila on ollut aiemmin vakaa jollakin eri annoksina annettavista risperidonidepotinjektioista, paliperidonin vastaava vakaan tilan pitoisuus voidaan saavuttaa kuukausittain annettavien Xeplion-ylläpitoannosten aikana seuraavasti:

Risperidonidepotinjektioiden ja Xeplion-injektioiden tarvittava annostus, jolla saavutetaan vastaava paliperidonin vakaan tilan pitoisuus	
Aiempi risperidonidepotinjektioannos	Xeplion-injektio
25 mg kahden viikon välein	50 mg kuukaudessa
37,5 mg kahden viikon välein	75 mg kuukaudessa

50 mg kahden viikon välein	100 mg kuukaudessa
----------------------------	--------------------

Psykoosilääkitys voidaan lopettaa kyseisen lääkkeen valmisteyhteenvedossa annettujen ohjeiden mukaisesti. Jos Xeplion-hoito lopetetaan, sen pitkäkestoinen vaikutus on otettava huomioon. Lääkityksen tarvetta ekstrapyramidaalioireiden hoitoon on arvioitava säännöllisesti uudelleen.

Annoksen unohtuminen

Annoksen unohtumisen välttäminen

Toinen Xeplion-aloitusannos suositellaan antamaan viikon kuluttua ensimmäisen annoksen jälkeen. Jotta annoksen unohtuminen voidaan välttää, toinen annos voidaan antaa neljä päivää ennen viikon kuluttua (hoitopäivänä 8) olevaa antoajankohtaa tai neljä päivää tämän ajankohdan jälkeen. Kolmas injektio hoidon aloituksen jälkeen sekä sen jälkeen annettavat injektiot suositellaan antamaan samalla tavoin kuukausittain. Jotta kuukausittain annettavan annoksen unohtuminen voidaan välttää, injektio voidaan antaa potilaalle enintään seitsemän päivää ennen kuukausittaista antoajankohtaa tai seitsemän päivää tämän ajankohdan jälkeen.

Jos toisen Xeplion-injektion antoajankohta (hoitopäivä 8 ± 4 päivää) unohtuu, suositukset hoidon uudelleen aloittamisesta riippuvat siitä, miten pitkä aika potilaan ensimmäisestä injektioista on kulunut.

Toisen aloitusannoksen unohtuminen (< 4 viikkoa ensimmäisestä injektioista)

Jos ensimmäisestä injektioista on kulunut alle 4 viikkoa, potilaalle on annettava toinen 100 mg:n injektio hartialihakseen mahdollisimman pian. Kolmas, 75 mg:n Xeplion-injektio annetaan joko hartia- tai pakaralihakseen 5 viikon kuluttua ensimmäisestä injektioista (riippumatta toisen injektion antoajankohdasta). Tämän jälkeen noudatetaan tavanomaista hoitoaikataulua, jossa potilaan hartia- tai pakaralihakseen annetaan kuukausittain 25–150 mg potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan.

Toisen aloitusannoksen unohtuminen (4–7 viikkoa ensimmäisestä injektioista)

Jos ensimmäisestä Xeplion-injektioista on kulunut 4–7 viikkoa, hoito aloitetaan uudelleen kahdella 100 mg:n injektioilla seuraavasti:

1. injektio hartialihakseen mahdollisimman pian
2. toinen injektio hartialihakseen viikkoa myöhemmin
3. noudatetaan tavanomaista hoitoaikataulua, jossa potilaan hartia- tai pakaralihakseen annetaan kuukausittain 25–150 mg potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan.

Toisen aloitusannoksen unohtuminen (> 7 viikkoa ensimmäisestä injektioista)

Jos ensimmäisestä Xeplion-injektioista on kulunut yli 7 viikkoa, hoito aloitetaan siten kuin Xeplion-hoidon aloittaminen on kuvattu edellä.

Kuukausittaisen ylläpitoannoksen unohtuminen (1 kuukaudesta 6 viikkoon)

Xeplion-injektioita annetaan hoidon aloittamisvaiheen jälkeen kerran kuukaudessa. Jos edellisestä injektioista on kulunut alle 6 viikkoa, aiemmin käyttöön vakiintunut annos on annettava mahdollisimman pian, minkä jälkeen injektioita annetaan kuukauden välein.

Kuukausittaisen ylläpitoannoksen unohtuminen (> 6 viikosta 6 kuukauteen)

Jos edellisestä Xeplion-injektioista on kulunut yli 6 viikkoa, hoitoa suositellaan jatkamaan seuraavasti:

Potilaan tila on vakaa 25–100 mg:n annoksilla

1. injektio hartialihakseen mahdollisimman pian annoksella, jolla potilaan tila on aiemmin ollut vakaa
2. toinen injektio hartialihakseen (sama annos) viikon kuluttua (hoitopäivänä 8)
3. noudatetaan tavanomaista kuukausittaista hoitoaikataulua, jossa potilaan hartia- tai pakaralihakseen annetaan 25–150 mg potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan.

Potilaan tila on vakaa 150 mg:n annoksilla

1. 100 mg:n annos hartialihakseen mahdollisimman pian
2. toinen 100 mg:n injektio hartialihakseen viikon kuluttua (hoitopäivänä 8)
3. noudatetaan tavanomaista hoitoaikataulua, jossa potilaan hartia- tai pakaralihakseen annetaan kuukausittain 25–150 mg potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan.

Kuukausittaisen ylläpitoannoksen unohtuminen (> 6 kuukautta)

Jos edellisestä Xeplion-injektioista on kulunut yli 6 kuukautta, hoito aloitetaan siten kuin Xeplion-hoidon aloittaminen on kuvattu edellä.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiailla potilailla ei ole osoitettu.

Xeplion-injektioiden yleinen suositusannostus iäkkäille potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, on sama kuin nuoremmille potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali. Koska iäkkäiden potilaiden munuaisten toiminta saattaa kuitenkin olla heikentynyt, annosta saattaa olla tarpeen säätää (ks. annostussuosituksat munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille jäljempänä kohdassa *Munuaisten vajaatoiminta*).

Munuaisten vajaatoiminta

Xeplion-valmistetta ei ole tutkittu systemaattisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 50 – < 80 ml/min), Xeplion-hoito suositellaan aloittamaan annoksella 100 mg hoitopäivänä 1, ja 75 mg viikon kuluttua. Kumpikin annos annetaan hartialihakseen. Suositeltu kuukausittain annettava ylläpitoannos on 50 mg, mutta se voi vaihdella 25 mg:sta 100 mg:aan potilaan sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan.

Xeplion-hoitoa ei suositella keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse suun kautta annettavasta paliperidonista saadun käyttökokemuksen perusteella säätää. Koska paliperidonin käyttöä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoidossa ei ole tutkittu, tämän potilasryhmän hoidossa on oltava varovainen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Xeplion-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Xeplion on tarkoitettu annettavaksi vain lihakseen. Sitä ei saa antaa minkään muun antoreitin kautta. Valmiste injisoidaan hitaasti syvälle hartia- tai pakaralihakseen. Injektion antaa aina terveydenhuollon ammattilainen. Valmiste annetaan kertainjektiona. Annosta ei saa jakaa useampaan injektioon.

Hoitopäivinä 1 ja 8 annettavat aloitusannokset on annettava hartialihakseen, jotta hoitopitoisuudet saavutetaan nopeasti (ks. kohta 5.2). Toisen aloitusannoksen jälkeen kuukausittain annettavat ylläpitoannokset voidaan antaa joko hartia- tai pakaralihakseen. Antopaikan vaihtamista pakaralihaksesta hartialihakseen (tai päinvastoin) on syytä harkita, jos antopaikassa esiintyy kipua ja potilas kokee antopaikassa esiintyvät epämiellyttävät tuntemukset haittaaviksi (ks. kohta 4.8). Injektiokohtaa suositellaan vaihtelevaan myös vasemman ja oikean puolen välillä (ks. jäljempänä).

Xeplion-valmisteen käyttö- ja käsittelyohjeet, ks. pakkausseloste (Hoitoalan ammattilaisille tarkoitetut tiedot).

Anto hartialihakseen

Xeplion-hoidon aloitukseen ja ylläpitohoitoon suositeltu neulakoko määräytyy hartialihakseen annettavan injektion yhteydessä potilaan painon mukaan. Jos potilaan paino on ≥ 90 kg, neulakooksi suositellaan 1½", 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Jos potilaan paino on < 90 kg, neulakooksi suositellaan 1", 23 G (25,4 mm x 0,64 mm). Hartialihakseen annettavat pistokset on annettava vuorotellen kumpaankin hartialihakseen.

Anto pakaralihakseen

Kun Xeplion annetaan pakaralihakseen ylläpitohoitona, neulakooksi suositellaan 1½", 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Valmiste injisoidaan pakaralihaksen ylä-ulkoneljännekseen. Pakaralihakseen annettavat pistokset on annettava vuorotellen kumpaankin pakaralihakseen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, risperidonille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Käyttö potilaan akuutin agitaatiotilan tai vaikea-asteisen psykoottisen tilan hoitoon

Xeplion-valmistetta ei saa käyttää akuutin agitaatiotilan tai vaikea-asteisen psykoottisen tilan hoitoon, kun oireet on saatava nopeasti hallintaan.

QT-aika

Paliperidonihoitoon määräämisessä on oltava varovainen, jos potilaan tiedetään sairastavan sydän- ja verisuonitautia tai hänen suvussaan tiedetään esiintyneen aiemmin QT-ajan pitenemistä tai jos valmistetta käytetään samanaikaisesti muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden epäillään aiheuttavan QT-ajan pitenemistä.

Maligni neuroleptioireyhtymä

Malignia neuroleptioireyhtymää on ilmoitettu paliperidonin käytön yhteydessä. Sen tyypillisiä oireita ovat kuume, lihasjäykkyys, autonomisen hermoston häiriöt, tajunnantason vaihtelut ja kohonnut seerumin kreatiini fosfokinaasipitoisuus. Kliinisenä löydöksenä voi ilmetä lisäksi myoglobiuriaa (rabdomyolyyysi) ja munuaisten äkillistä vajaatoimintaa. Jos potilaalle kehittyy maligniin neuroleptioireyhtymään viittaavia oireita tai löydöksiä, paliperidonin käyttö on lopetettava.

Tardiivi dyskinesia / ekstrapyramidaalioireet

Dopamiinireseptoreita salpaavien lääkkeiden käyttöön on liittynyt tardiivin dyskinesian kehittymistä. Tardiiville dyskinesialle on tyypillistä erityisesti kielen ja/tai kasvojen tahdosta riippumattomat rytmiset liikkeet. Jos potilaalle ilmaantuu tardiivisen dyskinesian oireita ja löydöksiä, kaikkien psykoosilääkkeiden, myös paliperidonin, käytön lopettamista on harkittava.

Hoidossa pitää olla varovainen, jos potilas käyttää samanaikaisesti sekä psykostimulantteja (esim. metyyli fenidaattia) että paliperidonia, sillä toista tai kumpaakin lääkettä käytettäessä voi ilmaantua ekstrapyramidaalioireita. Stimulanttihoito suositellaan lopettamaan vähitellen (ks. kohta 4.5).

Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi

Leukopeniaa, neutropeniaa ja agranulosytoosia on raportoitu Xeplion-valmisteen käytön yhteydessä. Agranulosytoosia on raportoitu hyvin harvoin ($< 1/10\,000$ potilaalla) valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Jos potilaalla on aiemmin ollut kliinisesti merkityksellisesti pieni veren valkosolumäärä tai lääkkeestä aiheutunut leukopenia/neutropenia, potilasta on seurattava muutamien ensimmäisten hoitokuukausien aikana ja Xeplion-hoidon lopettamista on harkittava veren

valkosolumäärän kliinisesti merkitykselliseen vähenemiseen viittaavien ensimmäisten oireiden ilmaantuessa, kun potilaalla ei ole muita tällaista aiheuttavia tekijöitä. Jos potilaalla on kliinisesti merkityksellistä neutropeniaa, potilasta on seurattava tarkasti kuumeen ja muiden infektion oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ja hoidettava heti, jos tällaisia oireita tai löydöksiä ilmaantuu. Jos potilaalla on vaikea-asteinen neutropenia (absoluuttinen neutrofiilimäärä $< 1 \times 10^9/l$), Xeplion-hoito on lopetettava ja veren valkosolumäärää on seurattava potilaan toipumiseen saakka.

Yliherkkyysoireet

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen anafylaktisia reaktioita on raportoitu harvoin potilailla, jotka ovat aikaisemmin sietäneet suun kautta otettavaa risperidonia tai suun kautta otettavaa paliperidonia (ks. kohdat 4.1 ja 4.8).

Jos yliherkkyysoireita ilmenee, Xeplion-valmisteen käyttö on lopetettava ja aloitettava kliinisesti asianmukaiset yleiset elintoimintoja tukevat hoitotoimenpiteet sekä seurattava potilasta, kunnes oireet ja löydökset häviävät (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Hyperglykemia ja diabetes mellitus

Paliperidonihoiton aikana on raportoitu hyperglykemiaa, diabetes mellitusta ja aiemmin puhjenneen diabeteksen pahenemista sekä diabeettista koomaa ja ketoasidoosia. Asianmukaista kliinistä seurantaa suositellaan psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvien ohjeistojen mukaisesti. Xeplion-valmistella hoitoa saavia potilaita on seurattava hyperglykemian oireiden (esim. polydipsian, polyurian, polyfagian ja heikotuksen) havaitsemiseksi ja diabetes mellitusta sairastavia potilaita on seurattava säännöllisesti glukoositasapainon heikkenemisen havaitsemiseksi.

Painon nousu

Xeplion-hoidon yhteydessä on raportoitu huomattavaa painon nousua. Painoa on seurattava säännöllisesti.

Käyttö potilaille, joilla on prolaktiini-riippuvaisia kasvaimia

Kudosviljelmillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että prolaktiini saattaa stimuloida ihmisen rintarauhaskasvainten solujen kasvua. Vaikka kliinisissä ja epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole vielä osoitettu tällä olevan selvää yhteyttä psykoosilääkkeiden käyttöön, potilaan hoidossa on oltava varovainen, jos tällä on merkitystä potilaan aiempien sairauksien suhteen. Paliperidonihoitossa on oltava varovainen, jos potilaalla on kasvain, joka saattaa olla prolaktiini-riippuvainen.

Ortostaattinen hypotensio

Paliperidoni saattaa aiheuttaa joillekin potilaille ortostaattista hypotensiota alfareseptoreja salpaavan vaikutuksensa vuoksi. Kolmesta 6 viikon mittaisesta lumelääkekontrolloidusta suun kautta otettavien paliperidonidepottablettien kiinteällä annostuksella (3 mg, 6 mg, 9 mg ja 12 mg) toteutetusta kliinisestä tutkimuksesta saatujen yhdistettyjen tietojen perusteella 2,5 %:lla paliperidonidepottabletteja saaneista potilaista raportoitiin ortostaattista hypotensiota verrattuna 0,8 %:iin lumelääkehoitoa saaneista. Xeplion-valmistetta on annettava varoen potilaille, joiden tiedetään sairastavan sydän- ja verisuonitautia (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti tai iskemia, johtumishäiriöt), aivoverenkiertosaikautta tai jos potilaalla on matalalle verenpaineelle altistava tila (esim. nestehukka ja hypovolemia).

Kouristuskouristukset

Xeplion-hoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt kouristuskouristuksia tai muu kouristuskouristusta mahdollisesti alentava tila.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden plasman paliperidonipitoisuudet ovat suurentuneet, joten lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta suositellaan säätämään. Xeplion-hoitoa ei suositella keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista (Child-Pugh-luokka C) ei ole tietoja. Varovaisuutta suositellaan, jos paliperidonia annetaan tälle potilasryhmälle.

Iäkkäät dementiapotilaat

Xeplion-valmistetta ei ole tutkittu iäkkäillä dementiapotilailla. Xeplion-hoidossa on oltava varovainen, jos iäkkäällä dementiapotilaalla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Jäljempänä mainitun risperidonista saadun käyttökokemuksen katsotaan soveltuvan myös paliperidoniin.

Kokonaiskuolleisuus

Meta-analyysi 17 kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta osoitti, että muilla atyyppisillä psykoosilääkkeillä, kuten risperidonilla, aripipratsolilla, olantsapiinilla ja ketiapiinilla, hoidettujen iäkkäiden dementiapotilaiden kuolleisuusriski oli suurentunut lumelääkehoitoon verrattuna. Risperidonihoitoa saaneiden potilaiden kuolleisuus oli 4 % verrattuna 3,1 %:iin lumelääkettä saaneista.

Aivoverenkiertoon kohdistuvat haittavaikutukset

Joidenkin atyyppisten psykoosilääkkeiden, kuten risperidonin, aripipratsolin ja olantsapiinin, on satunnaistetuissa, lumekontrolloiduissa dementiapotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittu lisäävän aivoverenkiertoon kohdistuvien haittavaikutusten riskin noin kolminkertaiseksi. Lisääntyneen riskin mekanismia ei tunneta.

Parkinsonin tauti ja Lewyn kappale -dementia

Lääkärin on punnittava riskejä hyötyihin nähen määrätessään Xeplion-hoidon Parkinsonin tautia tai Lewyn kappale -dementiaa sairastaville, koska kummallakin potilasryhmällä malignin neuroleptioireyhtymän riski saattaa olla suurentunut ja herkkyys psykoosilääkkeille saattaa olla lisääntynyt. Tämä lisääntynyt herkkyys voi ilmetä sekavuutena, turtuneisuutena, kehon asennon epävakautena ja siitä aiheutuvina toistuvina kaatumisina sekä ekstrapyramidaalioireina.

Priapismi

Alfareseptoreja salpaavien psykoosilääkkeiden (myös risperidonin) on ilmoitettu aiheuttavan priapismia. Myyntiluvan saamisen jälkeisessä seurannassa myös suun kautta otettavan paliperidonin, joka on risperidonin aktiivinen metaboliitti, on ilmoitettu aiheuttaneen priapismia. Potilasta on kehoitettava hakeutumaan kiireellisesti hoitoon, jos priapismin oireet eivät häviä 4 tunnin kuluessa.

Kehon lämpötilan säätely

Psykoosilääkkeiden käyttöön on liittynyt häiriöitä elimistön kyvyssä alentaa kehon ydinlämpötilaa. Asianmukaista varovaisuutta suositellaan määrättäessä Xeplion-valmistetta potilaalle, joka altistuu elimistön ydinlämpötilan nousua edistävälle olosuhteille, joita ovat esim. raskas liikunta, altistuminen erittäin korkeille lämpötiloille, samanaikainen lääkitys antikolinergisesti vaikuttavilla lääkevalmisteilla tai altistuminen nestehukalle.

Laskimoveritulppa

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu laskimoveritulppatapauksia. Psykoosilääkkeillä hoidettavilla potilailla on usein hankittuja laskimotulpan riskitekijöitä, joten kaikki laskimoveritulpan riskitekijät on selvitettävä ennen Xeplion-hoidon aloittamista ja hoidon aikana ja ehkäiseviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä.

Antiemeettinen vaikutus

Prekliinisissä tutkimuksissa paliperidonilla havaittiin antiemeettistä vaikutusta. Tällainen vaikutus saattaa peittää ihmisellä tiettyjen lääkkeiden yliannoksen tai joidenkin sairauksien, kuten suolitukoksen, Reyen oireyhtymän ja aivokasvaimen, oireet ja löydökset.

Antotapa

Xeplion-injektion antamista vahingossa verisuoneen on vältettävä tarkoin.

IFIS-oireyhtymä

Alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavilla lääkevalmisteilla, kuten Xeplion-valmisteella hoitoa saaneilla potilailla on havaittu kaihileikkauksen aikana IFIS-oireyhtymää (intraoperative floppy iris syndrome eli pienen pupillin syndrooman variantti) (ks. kohta 4.8).

IFIS saattaa lisätä silmäkomplikaatoriskiä leikkauksen aikana ja sen jälkeen. Alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavien lääkevalmisteiden käytöstä parhaillaan tai aiemmin on kerrottava silmäleikkauksen tekeväälle kirurgille ennen leikkausta. Alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavien lääkkeiden käytön lopettamisen mahdollista hyötyä ennen kaihileikkausta ei ole varmistettu ja se on siten arvioitava psykoosilääkkeen käytön lopettamisesta aiheutuviin riskeihin nähden.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta on syytä noudattaa määrättäessä Xeplion-valmistetta samanaikaiseen käyttöön QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden, esim. ryhmän IA rytmihäiriölääkkeiden (esim. kinidiinin, disopyramidin) ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden (esim. amiodaronin, sotalolin), joidenkin antihistamiinien, joidenkin muiden psykoosilääkkeiden ja joidenkin malarialääkkeiden (esim. meflokiinin) kanssa. Tämä luettelo on vain suuntaa-antava eikä se ole täydellinen.

Xeplion-valmisteen mahdolliset vaikutukset muihin lääkkeisiin

Paliperidonin ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkityksellisiä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia sytokromi P-450 -isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa.

Koska paliperidoni vaikuttaa ensisijaisesti keskushermostoon (ks. kohta 4.8), Xeplion-valmistetta on käytettävä varoen yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden (esim. anksiolyytit, useimmat psykoosilääkkeet, unilääkkeet, opiaatit jne.) tai alkoholin kanssa.

Paliperidoni saattaa toimia levodopan ja muiden dopamiiniagonistien vaikutuksen vastavaikuttajana. Jos tämä lääkeyhdistelmä katsotaan välttämättömäksi, etenkin loppuvaiheen Parkinsonin taudin hoidossa, kustakin lääkkeestä on määrättävä pienin tehokas annos.

Koska Xeplion voi aiheuttaa ortostaattista hypotensiota (ks. kohta 4.4), sen käytössä yhdessä muiden ortostaattista hypotensiota mahdollisesti aiheuttavien lääkeaineiden (esim. muut psykoosilääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet) kanssa saatetaan havaita additiivinen vaikutus.

Varovaisuutta suositellaan, jos paliperidonia käytetään yhdistelmänä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään alentavan kouristuskynnystä (fentiatsiinit tai butyrofenonit, trisykliset masennuslääkkeet tai serotoniinin takaisinoton estäjät, tramadoli, meflokiini, jne.).

Paliperidonidepottablettien (12 mg kerran päivässä) käyttö yhdessä valproaattidepottablettien (500–2000 mg kerran päivässä) kanssa ei vaikuttanut valproaatin vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

Xeplion-valmisteeseen ja litiumin välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu, mutta farmakokineettisten yhteisvaikutusten esiintyminen ei ole todennäköistä.

Muiden lääkkeiden mahdolliset vaikutukset Xeplion-valmisteeseen

Tutkimukset *in vitro* osoittavat, että CYP2D6 ja CYP3A4 saattavat osallistua vähäisessä määrin paliperidonin metaboliaan, mutta tutkimuksista *in vitro* ja *in vivo* ei saatu viitteitä siitä, että näillä isoentsyymeillä olisi merkittävää osuutta paliperidonin metaboliassa. Kun paliperidonia annettiin suun kautta samanaikaisesti voimakkaan CYP2D6-estäjän, paroksetiinin, kanssa, kliinisesti merkittävää vaikutusta paliperidonin farmakokinetiikkaan ei havaittu.

Suun kautta kerran päivässä annettavan depotmuotoisen paliperidonin samanaikainen käyttö karbamatsepiinin kanssa karbamatsepiiniannoksella 200 mg kahdesti päivässä pienensi paliperidonin keskimääräistä vakaan tilan huippupitoisuutta (C_{max}) ja AUC-arvoa noin 37 %. Tämä pieneminen johtui merkittävästä osin paliperidonin munuaispuhdistuman lisääntymisestä 35 %:lla, mikä todennäköisesti johtui karbamatsepiinin munuaisten P-glykoproteiinia indusoivasta vaikutuksesta. Muuttumattomana virtsaan erittyneen vaikuttavan aineen määrän pieni väheneminen viittaa vain vähäiseen vaikutukseen paliperidonin CYP-metaboliaan tai biologiseen hyötyosuuteen karbamatsepiinin samanaikaisen käytön yhteydessä. Suuremmat karbamatsepiiniannokset saattavat pienentää paliperidonin pitoisuutta plasmassa enemmän. Kun karbamatsepiinihoito aloitetaan, Xeplion-annostus on tarkistettava ja annosta on tarvittaessa suurennettava. Kun karbamatsepiinihoito lopetetaan, Xeplion-annostus on myös tarkistettava ja annosta on tarvittaessa pienennettävä.

Kun 12 mg:n paliperidonidepottabletti annettiin suun kautta kerta-annoksena valproaattidepottablettien (kaksi 500 mg:n tablettiä kerran vuorokaudessa) kanssa, paliperidonin huippupitoisuus (C_{max}) ja AUC-arvo suurenevivat noin 50 %, todennäköisesti suun kautta tapahtuneen lisääntyneen imeytymisen seurauksena. Koska vaikutusta systeemiseen puhdistumaan ei havaittu, valproaattidepottablettien ja lihakseen annettavien Xeplion-injektioiden välillä ei odoteta esiintyvän kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia. Tätä yhteisvaikutusta ei ole tutkittu Xeplion-valmisteella.

Xeplion-valmisteeseen samanaikainen käyttö risperidonin tai suun kautta otettavan paliperidonin kanssa

Risperidonin pääasiallinen aktiivinen metaboliitti on paliperidoni, joten Xeplion-valmisteeseen pitkään kestävässä samanaikaisessa käytössä risperidonin tai suun kautta otettavan paliperidonin kanssa on noudatettava varovaisuutta. Xeplion-valmisteeseen ja muiden psykoosilääkkeiden samanaikaisesta käytöstä on vähän turvallisuutta koskevaa tietoa.

Xeplion-valmisteeseen samanaikainen käyttö psykostimulanttien kanssa

Psykostimulanttien (esim. metyyliifenidaatin) käytöstä yhdistelmänä paliperidonin kanssa voi aiheutua ekstrapyramidaalioireita, kun joko toista tai kumpaakin lääkehoitoa muutetaan (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja paliperidonin käytöstä raskaana oleville naisille. Lihakseen injektiona annettu paliperidonipalmitaatti ja suun kautta annettu paliperidoni eivät olleet eläinkokeissa teratogeenisiä, mutta muuntotyypistä lisääntymistoksisuutta havaittiin (ks. kohta 5.3). Paliperidonille kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti. Xeplion-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Paliperidoni erittyy rintamaitoon siinä määrin, että hoitoannoksina imettävälle äidille annetusta lääkkeestä aiheutuu todennäköisesti vaikutuksia imetettävälle lapselle. Xeplion-valmistetta ei saa käyttää imetysaikana.

Hedelmällisyys

Nonkliinisissä tutkimuksissa ei havaittu oleellisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Paliperidonilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, koska keskushermostoon ja näkökykyyn kohdistuvat vaikutukset, kuten sedaatio, uneliaisuus, pyörtyminen, näön sumeneminen, ovat mahdollisia (ks. kohta 4.8). Potilasta on siksi kehotettava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, kunnes hänen yksilöllinen herkkyytensä Xeplion-valmisteelle tiedetään.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat unettomuus, päänsärky, ahdistuneisuus, ylähengitystieinfektio, injektiokohdan reaktio, parkinsonismi, painon nousu, akatisia, agitaatio, sedaatio/uneliaisuus, pahoinvointi, ummetus, huimaus, tuki- ja liikuntaelimistön kipu, takykardia, vapina, vatsakipu, oksentelu, ripuli, väsymys ja dystonia. Akatisia ja sedaatio/uneliaisuus vaikuttivat olevan annosriippuvaisia vaikutuksia.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Seuraavassa esitetään kaikki paliperidonin käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on arvoitu paliperidonipalmitaattilla tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella. Haittavaikutusten esiintyvyys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus				
	Esiintymistiheys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon ^a
Infektiot		ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio, influenssa	keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, hengitystieinfektio, sinuiitti,	silmätulehdus, akarodermatiitti, ihonalainen absessi	

			kystiitti, korvatulehdus, tonsilliitti, kynsisilsa, selluliitti		
Veri ja imukudos			vähentynyt veren valkosolumäärä, trombo- sytopenia, anemia	neutropenia, lisääntynyt eosinofiilimäärä	agranulosytoosi
Immuuni- järjestelmä			yliherkkyys		anafylaktinen reaktio
Umpieritys		hyper- prolaktinemia ^b		antidiureettisen hormonin epäasian- mukainen erityys, glukoosin esiintyminen virtsasssa	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		hyperglykemia, painon nousu, painon lasku, heikentynyt ruokahalu	diabetes mellitus ^d , hyper- insulinemia, lisääntynyt ruokahalu, anoreksia, suurentunut veren triglyseridi- pitoisuus, suurentunut veren kolesteroli- pitoisuus	diabeettinen ketoasidoosi, hypoglykemia, polydipsia	vesimyrkytys- tila
Psyykkiset häiriöt	unettomuus ^c	agitaatio, masennus, ahdistuneisuus	unihäiriöt, mania, heikentynyt sukupuolivietti, hermostu- neisuus, painajaiset	katatonia, sekavuustila, unissakävely, tunnetilojen latistuminen, anorgasmia	unen aikainen syömishäiriö
Hermosto		parkinsonismi ^c , akatisia ^c , sedaatio/ uneliaisuus, dystonia ^c , heitehuimaus, pakkoliikkeet ^c , vapina, päänsärky	tardiivi dyskinesia, pyörtymisen, psykomotorinen hyper- aktiivisuus, asentohuimaus, keskittymis- kyvyn häiriöt, dysartria, makuaistin häiriöt, hypestesia, parestesia	maligni neurolepti- oireyhtymä, aivoiskemia, reagoimatto- muus ärsykkeisiin, tajunnan- menetys, alentunut tajunnantaso, kouristukset ^c , tasapainon häiriöt, koordinaatio- kyvyn häiriöt	diabeettinen kooma, pään vapina

Silmät			näön sumeneminen, sidekalvo- tulehdus, kuivat silmät	glaukooma, silmien liikehäiriö, silmien pyöritys, valonarkuus, lisääntynyt kyynelnesteen eritys, silmien verekkyys	IFIS-oireyhtymä (leikkauksen aikana)
Kuulo ja tasapainoelin			kiertohuimaus, tinnitus, korvakipu		
Sydän		takykardia	eteis- kammiokatkos, johtumishäiriö, QT-ajan pidentyminen, posturaalinen ortostaattinen takykardia- syndrooma, bradykardia, poikkeava EKG, sydämentykytys	eteisvärinä, sinusarytmia	
Verisuonisto		Hypertensio	hypotensio, ortostaattinen hypotensio	laskimo- tromboosi, punastelu	keuhko- embolia, iskemia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		yskä, nenän tukkoisuus	hengenahdistus, hengitysteiden verentungos, hengityksen vinkuminen, nielun ja kurkunpään kipu, nenäverenvuoto	uniapnea- oireyhtymä, keuhko- laskimo- verentungos, hengitysäänen rahinat	hyper- ventilaatio, aspiraatio- keuhkokuume, dysfonia
Ruoansulatus- elimistö		vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ripuli, ruoansulatus- häiriöt, hammassärky	epämukava tunne vatsassa, gastroenteriitti, dysfagia, suun kuivuminen, ilmavaivat	haimatulehdus, kielen turpoaminen, ulosteen pidätys- kyvyttömyys, fekalooma, huulitulehdus	suolitukos, ileus
Maksa ja sappi		suurentunut transaminaasi- pitoisuus	suurentunut gammagluta- myyli- transferaasi- pitoisuus, suurentunut maksaentsyymi- pitoisuus		ikterus
Iho ja ihonalainen kudos			urtikaria, kutina, ihottuma, alopecia, ekseema, kuiva iho, eryteema, akne	lääkeaine- ihottuma, hyperkeratoosi, hilse	angioedeema, ihon värinmuutos, seborrooinen ihotulehdus
Luusto, lihakset ja sidekudos		tuki- ja liikunta- elimistön kipu, selkäkipu,	suurentunut veren kreatiiniinifosfoki-	rabdomyolyysi, niveltien turpoaminen	asennon poikkeavuudet

		nivelkipu	naasipitoisuus, lihasspasmit, nivelten jäykkyys, lihasheikkous, niskakipu		
Munuaiset ja virtsatiet			virtsan karkailu, pollakisuria, dysuria	virtsaumpi	
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat					vastasyntyneen lääkeaine-vieroitusoire-yhtymä (ks. kohta 4.6)
Sukupuolielimet ja rinnat		amenorrea, maidonvuoto	erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö, kuukautishäiriöt ^e , gynekomastia, seksuaalinen toimintahäiriö, rintojen kipu	epämukava tunne rinnoissa, rintojen turvotus, rintojen suureneminen, erite emättimestä	priapismi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		kuume, astenia, väsymys, injektiokohdan reaktiot	kasvojen turvotus, turvotus ^e , kohonnut ruumiinlämpö, poikkeava kävely, rintakipu, epämukava tunne rintakehässä, huonovointisuus, kovettuma	hypotermia, vilunväristykset, jano, lääkevieroitusoireyhtymä, injektiokohdan absessi, injektiokohdan selluliitti, injektiokohdan kysta, injektiokohdan hematooma	alentunut ruumiinlämpö, injektiokohdan nekroosi, injektiokohdan haavauma
Vammat ja myrkytykset			kaatuminen		

^a Näiden haittavaikutusten esiintyvyydeksi on määritelty ”tuntematon”, koska niitä ei havaittu paliperidonipalmitaattilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Ne perustuvat joko valmisteiden markkinoille tulon jälkeiseen spontaaniraportointiin, jolloin esiintyvyyttä ei voi määrittää, tai risperidonilla (kaikilla lääkemuodoilla) tai suun kautta otettavalla paliperidonilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin ja/tai valmisteiden markkinoille tulon jälkeisiin raportteihin.

^b Ks. hyperprolaktinemia alempana.

^c Ks. ekstrapyramidaalioireet alempana.

^d Diabetes mellitusta raportoituihin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa 0,32 %:lla Xeplion-hoitoa saaneista tutkimuspotilaista verrattuna 0,39 %:n esiintyvyyteen lumeryhmässä. Kokonaisilmaantuvuus kaikissa kliinisissä tutkimuksissa paliperidonipalmitaattihoitoa saaneilla potilailla oli 0,65 %.

^e **Unettomuus käsittää:** nukahtamisvaikeudet, katkonaisen unen. **Kouristukset käsittävät:** grand mal -kouristukset. **Turvotus käsittää:** yleistyneen turvotuksen, raajojen turvotuksen, kuoppaturvotuksen. **Kuukautishäiriöt käsittävät:** kuukautisten viivästyminen, epäsäännölliset kuukautiset, harvoin esiintyvät kuukautiset.

Risperidonivalmisteiden käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset

Paliperidoni on risperidonin aktiivinen metaboliitti, joten näiden yhdisteiden (sekä suun kautta otettavien että injektiona annettavien lääkemuotojen) haittavaikutusprofiilit ovat toistensa kannalta olennaiset.

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Anafylaktinen reaktio

Markkinoille tulon jälkeen anafylaktisia reaktioita on harvoin raportoitu esiintyneen Xeplion-injektion jälkeen potilailla, jotka ovat aikaisemmin sietäneet suun kautta otettavaa risperidonia tai paliperidonia (ks. kohta 4.4).

Injektiokohdan reaktiot

Yleisimmin raportoitu injektiokohtaan liittyvä haittavaikutus oli kipu. Suurin osa raportoiduista haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Injektiokohdan kivun esiintymistiheys ja voimakkuus vähenivät VAS-asteikolla (visual analogue scale) tehdyn subjektiivisen arvion perusteella ajan mittaan kaikissa vaiheen 2 ja 3 Xeplion-tutkimuksissa. Hartialihakseen annetut injektiot koettiin hieman kivuliaammiksi kuin vastaavat pakaralihakseen annetut injektiot. Muut injektiokohdan reaktiot olivat pääasiassa lieviä ja niitä olivat kovettuma (yleinen), kutina (melko harvinainen) ja kyhmyt (harvinainen).

Ekstrapyramidaalioireet

Ekstrapyramidaalioireet käsittivät seuraavien termien yhdistetyn analyysin: parkinsonismi (mukaan lukien lisääntynyt syljeneritys, tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys, parkinsonismi, kuolaaminen, hammasrastasjäykkyys, hidasliikkeisyys, hypokinesia, kasvojen ilmeettömyys, lihasten kireys, akinesia, niskan jäykkyys, lihasjäykkyys, parkinsonistinen kävely ja epänormaali otsakolmion refleksi, parkinsonistinen lepovapina), akatisia (mukaan lukien akatisia, levottomuus, hyperkinesia ja levottomat jalat -oireyhtymä), dyskinesia (dyskinesia, lihasten nykiminen, koreoatetoosi, atetoosi ja myoklonus), dystonia (mukaan lukien dystonia, lisääntynyt lihasjänteys, torticollis, tahattomat lihassupistukset, lihaskontraktuura, blefarospasmi, silmämunan antero-posteriorinen liike, kielen halvaus, kasvospasmi, laryngospasmi, myotonia, opistotonus, suunielun spasmi, pleurotonus, kielikramppi ja leukalukko) ja vapina. On syytä huomioida, että mukaan on otettu suurempi kirjo oireita, joiden alkuperä ei välttämättä ole ekstrapyramidaalinen.

Painon nousu

150 mg:n aloitusannoksella tehdyssä 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, joiden paino nousi poikkeavasti ($\geq 7\%$), osoittautui annosriippuvaiseksi siten, että esiintyvyys lumelääkkeen yhteydessä oli 5 % verrattuna 6 %:iin 25 mg:n Xeplion-annoksia saaneessa ryhmässä, 8 %:iin 100 mg:n Xeplion-annoksia saaneessa ryhmässä ja 13 %:iin 150 mg:n Xeplion-annoksia saaneessa ryhmässä.

Pitkäaikaista uusiutumisen estymistä selvittäneen tutkimuksen 33 viikkoa kestäneen avoimen siirtymisvaiheen/ylläpito vaiheen aikana 12 % Xeplion-hoitoa saaneista potilaista täytti tämän kriteerin (paino nousi $\geq 7\%$ kaksoissokkoutetusta vaiheesta päätetapahtumaan). Keskimääräinen (keskihajonta) painonmuutos avoimesta lähtötilanteesta oli +0,7 (4,79) kg.

Hyperprolaktinemia

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin Xeplion-valmistetta saaneilla tutkimuspotilailla sukupuolesta riippumatta keskimäärin suurentuneita seerumin prolaktiinipitoisuuksia. Kohonneisiin prolaktiinipitoisuuksiin mahdollisesti viittaavia haittavaikutuksia (esim. amenorreaa, galaktorreaa, kuukautishäiriöitä, gynekomastiaa) raportoitiin kaikkiaan $< 1\%$:lla tutkimuspotilaista.

Luokkavaikutukset

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä saattaa esiintyä QT-ajan pitenemistä, kammioperäisiä rytmihäiriöitä (kammiövärinää, kammioperäistä takykardiaa), äkillinen selittämätön kuolema, sydänpysähdys ja kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes).

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu laskimoveritulppatapauksia, mukaan lukien keuhkoemboliaa ja syviä laskimoveritulppia (esiintyvyys tuntematon).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Oireet

Odotettavissa olevat oireet ja löydökset johtuvat yleensä paliperidonin tunnettujen farmakologisten vaikutusten, kuten uneliaisuuden, sedaation, takykardian, matalan verenpaineen, QT-ajan pitenemisen ja ekstrapyramidaalioireiden, ylikorostumisesta. Suun kautta otetun paliperidonin yliannostuksen yhteydessä potilailla on raportoitu kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) ja kammiovärinää. Akuutin yliannostuksen yhteydessä on pidettävä mielessä mahdollisuus useiden lääkkeiden osallisuudesta.

Hoito

Hoitotarpeen ja potilaan toipumisen arvioinnissa on otettava huomioon depotmuotoisen lääkevalmisteen luonne ja paliperidonin pitkä puoliintumisaika. Paliperidonille ei ole erityistä vasta-ainetta. Yleisiä elintoimintoja tukevia hoitotoimenpiteitä on käytettävä. Hengitystiet on avattava ja pidettävä avoimina ja riittävä hapensaanti ja ventilaatio on varmistettava.

Verenkiertoelimistön seuranta on aloitettava heti ja sen tulee käsittää jatkuva EKG-seuranta mahdollisten rytmihäiriöiden varalta. Matala verenpaine ja verenkiertokollapsi on hoidettava asianmukaisin hoitotoimenpitein, kuten antamalla nestettä ja/tai sympatomimeettisiä lääkeaineita laskimoon. Jos potilaalla ilmenee vaikea-asteisia ekstrapyramidaalioireita, hänelle on annettava antikolinergistä lääkeainetta. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin hänen toipumiseensa asti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, muut psykoosilääkkeet
ATC-koodi: N05AX13

Xeplion sisältää raseemisen seoksen (+)- ja (-)-paliperidonia.

Vaikutusmekanismi

Paliperidoni on monoamiinivaikutuksia selektiivisesti salpaava lääkeaine, jonka farmakologiset ominaisuudet ovat erilaiset perinteisiin neurolepteihin nähden. Paliperidoni sitoutuu voimakkaasti serotonergisiin 5-HT₂-reseptoreihin ja dopaminergisiin D₂-reseptoreihin. Paliperidoni salpaa myös alfa-1-adrenergisia reseptoreita ja hieman vähäisemmässä määrin H₁-histaminergisia ja alfa-2-adrenergisia reseptoreita. Paliperidonin (+)- ja (-)-enantiomeerien farmakologinen vaikutus on laadullisesti ja määrällisesti samankaltainen.

Paliperidoni ei sitoudu kolinergisiin reseptoreihin. Vaikka paliperidoni onkin voimakas D2-reseptoriantagonisti, jonka uskotaan lievittävän skitsofrenian positiivisia oireita, se aiheuttaa vähemmän katalepsiaa ja heikentää motorisia toimintoja vähemmän kuin perinteiset neuroleptit. Vallitseva sentraalinen serotoniiniantagonismi saattaa vähentää paliperidonin taipumusta aiheuttaa ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia.

Kliininen teho

Skitsofrenian akuuttihoito

Xeplion-valmisteen tehoa skitsofrenian akuuttiin hoitoon selvitettiin neljässä lyhytkestoisessa (yhdessä 9 viikkoa ja kolmessa 13 viikkoa kestäneessä) kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa, kiinteällä annostuksella toteutetussa tutkimuksessa aikuisilla sairaalapotilailla, joilla oli akuutti relapsi ja jotka täyttivät skitsofrenian DSM-IV-kriteerit. Kiinteät Xeplion-annokset annettiin näissä tutkimuksissa päivinä 1, 8 ja 36 (9 viikkoa kestänyt tutkimus), ja lisäksi päivänä 64 (13 viikkoa kestäneet tutkimukset). Kun skitsofrenian akuuttina hoitona annettiin Xeplion-valmistetta, suun kautta annettavaa lisälääkitystä psykoosilääkkeillä ei tarvittu. Tehon ensisijaiseksi päätetapahtumaksi oli määritelty PANSS-kokonaispisteiden (Positive and Negative Syndrome Scale) pieneneminen, kuten seuraavassa taulukossa esitetään. PANSS on validoitu moniosainen asteikko, joka koostuu positiivisia oireita, negatiivisia oireita, ajatusten hajanaisuutta, hallitsematonta vihamielisyyttä/kihtyneisyyttä ja ahdistuneisuutta/masennusta arvioivasta viidestä osiosta. Toimintakykyä arvoitiin PSP-asteikolla (Personal and Social Performance). PSP-asteikko on validoitu asteikko, jossa lääkäri arvioi potilaan omaa ja sosiaalista toimintakykyä neljällä osa-alueella: sosiaalisesti hyödylliset toiminnot (työ ja opiskelu), henkilökohtaiset ja sosiaaliset suhteet, itsestä huolehtiminen sekä häiritsevä ja aggressiivinen käyttäytyminen.

13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa (n = 636) verrattiin kolmea kiinteää Xeplion-annosta (aluksi 150 mg injektiona hartialihakseen, minkä jälkeen kolme annosta joko 25 mg/4 viikkoa, 100 mg/4 viikkoa tai 150 mg/4 viikkoa hartia- tai pakaralihakseen) lumelääkkeeseen, ja kaikki kolme Xeplion-annosta paransivat PANSS-kokonaispisteitä enemmän kuin lumelääke. Tässä tutkimuksessa sekä annos 100 mg/4 viikkoa että annos 150 mg/4 viikkoa, mutta ei annos 25 mg/4 viikkoa, paransivat PSP-pisteitä tilastollisesti enemmän kuin lumelääke. Nämä tulokset tukevat hoidon tehoa hoidon koko keston ajan samoin kuin PANSS-pisteiden paranemista, jotka olivat havaittavissa jo päivänä 4, ja ero lumelääkkeeseen nähden oli selkeä 25 mg:n ja 150 mg:n Xeplion-annoksia saaneissa ryhmissä päivään 8 mennessä.

Muissa tutkimuksissa saatiin tilastollisesti merkitseviä tuloksia Xeplion-valmisteen hyväksi, lukuun ottamatta yhtä tutkimusta ja siinä tutkittua 50 mg:n annosta (ks. seuraava taulukko).

Skitsofreniaoireita mittaavan PANSS-asteikon (Positive and Negative Syndrome Scale) kokonaispisteet – muutos lähtötilanteesta päätetilaan (LOCF-analyysi) tutkimuksissa R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 ja R092670-PSY-3007: Ensisijaisen tehon analyysi					
	Lumelääke	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Keskimuutos (keskihajonta)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Keskimuutos (keskihajonta)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)	--		0,193	0,019	--

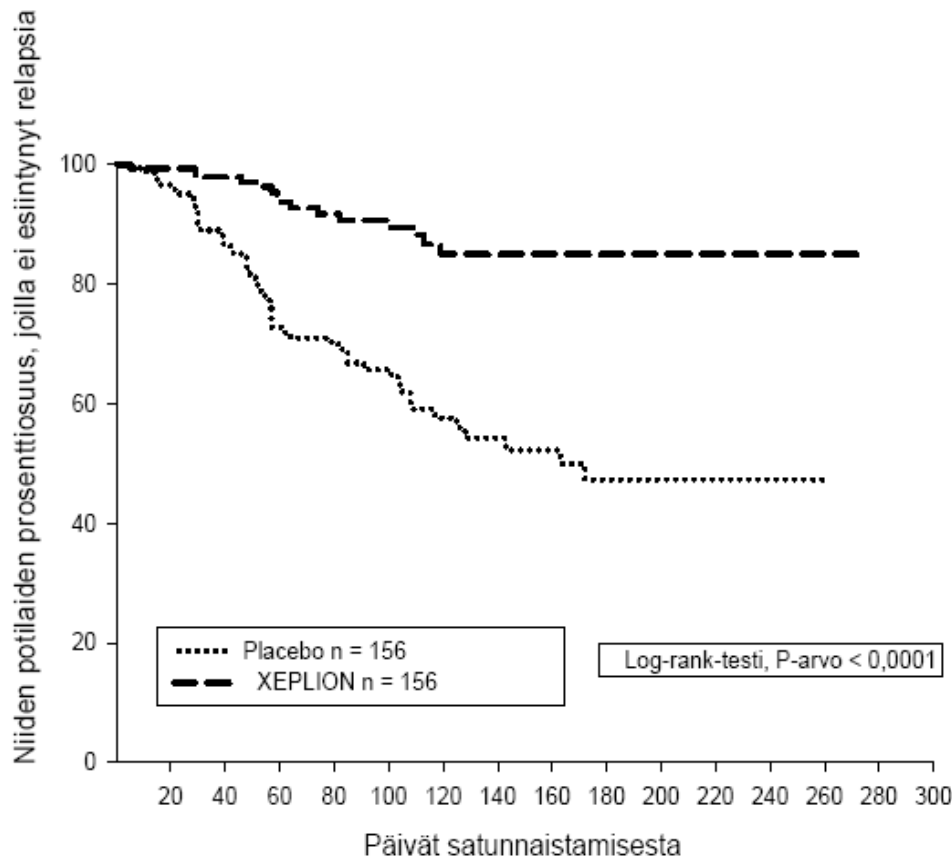
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Keskimuutos (keskihajonta)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Keskimuutos (keskihajonta)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)	--		0,001	< 0,0001	

* Tutkimuksessa R092670-PSY-3007 kaikille Xeplion-hoitoryhmien potilaille annettiin 150 mg:n aloitusannos päivänä 1, minkä jälkeen päätettiin heille annettava hoitoannos.

Huom: Pisteiden negatiivinen muutos osoittaa tilan paranemista.

Oireiden pysyminen hallinnassa ja skitsofrenian relapsin viivästyttäminen

Xeplion-valmisteen tehoa oireiden pysymiseksi hallinnassa ja skitsofrenian relapsin viivästyttämisessä selvitettiin pitkäkestoisessa kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, joustavalla annostuksella toteutetussa tutkimuksessa 849 aikuisella (ei iäkkäitä) potilaalla, jotka täyttivät skitsofrenian DSM-IV-kriteerit. Tässä tutkimuksessa oli 33 viikon mittainen avoin akuuttihoito- ja tilan vakauttamisjakso, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu jakso relapsin havaitsemiseksi ja 52 viikkoa kestänyt avoin jatkovaihe. Tutkimuksessa annettiin kuukausittain 25 mg:n, 50 mg:n, 75 mg:n ja 100 mg:n Xeplion-annoksia, mutta 75 mg:n annos oli sallittu vain 52 viikkoa kestäneen avoimen jatkovaiheen aikana. Tutkimuspotilaat saivat aluksi Xeplion-valmistetta joustavalla annostuksella (25–100 mg) 9 viikon pituisen siirtymäjaksen ajan, minkä jälkeen seurasi 24 viikon pituinen ylläpitojakso, jolloin potilaan PANSS-pisteiden oli oltava ≤ 75 . Annosmuutokset olivat sallittuja vain ylläpitojakson ensimmäisten 12 viikon ajan. Yhteensä 410 tilaltaan vakaata potilasta satunnaistettiin Xeplion-hoitoon (keskimääräinen kesto 171 päivää [vaihteluväli 1–407 päivää]) tai lumelääkehoitoon (keskimääräinen kesto 105 päivää [vaihteluväli 8–441 päivää]), kunnes heillä esiintyi skitsofreniaoireiden relapsi vaihtelevan pituisen kaksoissokkoutetun jakson aikana. Tutkimus lopetettiin varhaistetusti tehoon liittyvien syiden vuoksi, koska Xeplion-hoitoa saaneilla potilailla havaittiin merkitsevästi pidempi aika relapsiin ($p < 0,0001$, kuva 1) lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna (riskisuhde = 4,32; 95 %:n luottamusväli: 2,4–7,7).



Kuva 1: Kaplan-Meier-kuvaaja ajasta relapsiin – välianalyysi (Intent-to-Treat-välianalyysi)

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Xeplion-valmisteiden käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien skitsofrenian hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Paliperidonipalmitaatti on paliperidonin palmitaattiesteri-aihiolääke. Koska paliperidonipalmitaatin vesiliukoisuus on hyvin pieni, se liukenee lihakseen annetun injektion jälkeen hitaasti ennen hydrolysoitumista paliperidoniksi ja imeytymistä systeemiseen verenkiertoon. Paliperidonin pitoisuus plasmassa suurenee vähitellen lihakseen annetun kerta-annoksen jälkeen ja saavuttaa suurimman pitoisuuden plasmassa (T_{max}) keskimäärin 13 vuorokaudessa. Vaikuttavan aineen vapautuminen alkaa jo päivänä 1 ja jatkuu vähintään 4 kuukauden ajan.

Hartialihakseen kerta-annoksena (25–150 mg) lihaksensisäisesti annetun injektion jälkeen havaittiin keskimäärin 28 % suurempi huippupitoisuus (C_{max}) verrattuna pakaralihakseen annettuun injektioon. Hoidon alussa kaksi hartialihakseen annettavaa injektiota, 150 mg päivänä 1 ja 100 mg päivänä 8, auttavat saavuttamaan terapeuttiset pitoisuudet nopeasti. Xeplion-valmisteiden vapautumisprofiili ja annostusohjelma ylläpitävät pitoisuuden pitkään terapeuttisella tasolla. Xeplion-injektion annon jälkeen paliperidonin kokonaisaltistus oli suhteessa annokseen annoksilla 25–150 mg ja huippupitoisuuden osalta pienempi kuin suhteessa annokseen yli 50 mg:n annoksilla. Vakaan tilan keskimääräinen suurimman ja pienimmän pitoisuuden suhde oli pakaralihakseen annetun 100 mg:n Xeplion-annoksen jälkeen 1,8 ja hartialihakseen annetun annoksen jälkeen 2,2. Paliperidonin

keskimääräinen näennäinen puoliintumisaika vaihtelee 25–150 mg:n annoksina annettujen Xeplion-annosten jälkeen 25–49 vuorokauden välillä.

Paliperidonipalmitaatin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on Xeplion-injektion antamisen jälkeen 100 %.

Paliperidonipalmitaatin annon jälkeen paliperidonin (+)- ja (-)-enantiomeerit muuntuvat toisikseen, jolloin (+)- ja (-)-enantiomeerien suhteen AUC-arvo on vakaassa tilassa noin 1,6–1,8.

Plasman proteiineihin sitoutuu 74 % raseemisesta paliperindonista.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Kun ¹⁴C-paliperidonin lääkeaineen välittömästi vapauttavaa lääkeainetta annettiin suun kautta 1 mg:n kerta-annoksena, annoksesta oli viikon kuluttua erittynyt muuttumattomana aineena virtsaan 59 %, mikä osoittaa, ettei paliperidoni metaboloitu tehokkaasti maksan kautta. Noin 80 % annetusta radioaktiivisuudesta havaittiin virtsasta ja 11 % ulosteista. Neljä metaboliareittiä on tunnistettu *in vivo*, joista jokainen vastasi enintään 6,5 % annoksesta: dealkylaatio, hydroksylaatio, dehydrogenaatio ja bentsisoksatsoliketjun katkaiseminen. Vaikka tutkimukset *in vitro* viittasivatkin siihen, että CYP2D6 ja CYP3A4 osallistuvat paliperidonin metaboliaan, näyttöä ei ole saatu *in vivo*, että näiden isoentsyymien osuus paliperidonin metaboliassa olisi merkittävä. Populaatiofarmakokineettiset analyysit eivät osoittaneet havaittavaa eroa paliperidonin näennäisessä puhdistumassa suun kautta annettavan paliperidonin annon jälkeen CYP2D6-substraatteja nopeasti tai hitaasti metaboloivien henkilöiden välillä. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt tutkimukset *in vitro* osoittivat, ettei paliperidoni estä merkittävästi sytokromi P450 -isoentsyymien, kuten CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ja CYP3A5, kautta metaboloituvien lääkeaineiden metaboliaa.

Tutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, että paliperidoni on P-glykoproteiinin substraatti ja suurina pitoisuuksina P-glykoproteiinin heikko estäjä. Tietoja *in vivo* ei ole eikä tämän kliinistä merkitystä tiedetä.

Paliperidonipalmitaattidepotinjektio vs. suun kautta annettava pitkävaikutteinen paliperidoni

Xeplion on kehitetty vapauttamaan paliperidonia kuukauden ajan, mutta suun kautta otettavaa pitkävaikutteista paliperidonia on otettava päivittäin. Xeplion-hoidon aloituksessa (150 mg/100 mg hartialihakseen päivänä 1/päivänä 8) on tarkoitus saavuttaa paliperidonin vakaan tilan pitoisuudet nopeasti, kun hoito aloitetaan ilman suun kautta annettavaa lisälääkitystä.

Xeplion-valmisteen kokonaispitoisuus plasmassa on hoidon alussa yleensä sen altistusvälin puitteissa, joka on havaittu pitkävaikutteista suun kautta otettavaa paliperidonia 6–12 mg:n annoksina käytettäessä. Xeplion-hoidon aloitusannostusta käytettäessä potilaiden altistus säilyy samana kuin 6–12 mg suun kautta otettavaa paliperidonia käytettäessä, myös antoa edeltävien pienimpien pitoisuuksien aikana (päivänä 8 ja päivänä 36). Koska näiden kahden lääkevalmisteen keskimääräisissä farmakokineettisissä ominaisuuksissa on tällaisia eroja, niiden farmakokineettisten ominaisuuksien suorassa vertailussa on oltava varovainen.

Maksan vajaatoiminta

Paliperidoni ei metaboloitu maksassa huomattavassa määrin. Vaikka Xeplion-valmistetta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child-Pugh-luokka B) potilailla suun kautta annettavalla paliperidonilla tehdyssä tutkimuksessa vapaan paliperidonin pitoisuudet plasmassa olivat samankaltaisia kuin terveillä koehenkilöillä. Paliperidonia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Suun kautta kerta-annoksena annettujen 3 mg:n paliperidonidepottablettien ominaisuuksia tutkittiin potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Paliperidonin eliminaatio väheni arvioidun kreatiinipuhdistuman pienetessä. Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden paliperidonin kokonaispuhdistuma pieneni keskimäärin 32 % ($\text{CrCl} = 50 - < 80 \text{ ml/min}$), keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien 64 % ($\text{CrCl} = 30 - < 50 \text{ ml/min}$) ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien 71 % ($\text{CrCl} = 10 - < 30 \text{ ml/min}$), mikä vastaa altistuksen suurenemista (AUC_{inf}) vastaavasti keskimäärin 1,5-, 2,6- ja 4,8-kertaiseksi terveisiin tutkimuspotilaisiin verrattuna. Koska Xeplion-valmisteen käytöstä lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja farmakokineettisistä simulaatioista on vähän havaintoja (ks. kohta 4.2) suositellaan annoksen pienentämistä.

Iäkkäät

Populaatiofarmakokineettinen analyysi ei osoittanut farmakokineetiikassa ikään liittyviä eroja.

Painoindeksi (BMI)/paino

Paliperidonipalmitaattilla tehdyt farmakokineettiset tutkimukset ovat viitanneet jonkin verran (10–20 %) pienempiin paliperidonipitoisuuksiin plasmassa, jos potilas on ylipainoinen tai liikalihava verrattuna normaalipainoisiin potilaisiin (ks. kohta 4.2).

Rotu

Suun kautta annetulla paliperidonilla toteutetun tutkimuksen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei tullut esiin näyttöä rotuun liittyvistä eroista paliperidonin farmakokineetiikassa Xeplion-valmisteen antamisen jälkeen.

Sukupuoli

Miesten ja naisten välillä ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja.

Tupakointi

Ihmisen maksaentsyymeillä *in vitro* tehtyjen tutkimusten perusteella paliperidoni ei ole CYP1A2-substraatti eikä tupakoinnin siten oleteta vaikuttavan paliperidonin farmakokineetiikkaan. Tupakoinnin vaikutusta paliperidonin farmakokineetiikkaan ei ole tutkittu Xeplion-valmisteella. Suun kautta otetuista paliperidonidepottableteista saatuihin tietoihin perustuva populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti paliperidonialtistuksen olevan tupakoijilla pienempi kuin tupakoimattomilla. Tällä erolla ei kuitenkaan ole todennäköisesti kliinistä merkitystä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla lihakseen injisoidulla paliperidonipalmitaattilla (kerran kuukaudessa annettava lääkekuoto) ja suun kautta annetulla paliperidonilla tehdyt tutkimukset toistettujen paliperidoniannosten toksisuudesta viittasivat pääasiassa farmakologisiin vaikutuksiin, kuten sedaatioon sekä rintarauhasiin ja sukuelimiin kohdistuviin prolaktiinivälitteisiin vaikutuksiin. Paliperidonipalmitaattilla hoidetuilla eläimillä havaittiin antokohdan lihaksessa tulehdusreaktio. Toisinaan siihen kehittyi märkäpesäke.

Rotilla tehty lisääntymistutkimus toteutettiin suun kautta annettavalla risperidonilla, joka muuntuu huomattavassa määrin paliperidoniksi rotilla ja ihmisellä. Rotilla havaittiin haittavaikutuksia jälkeläisten syntymäpainoon ja eloonjäämiseen. Kun paliperidonipalmitaattia annettiin tiineille rotille lihakseen suurimpiin annoksiin saakka (160 mg/kg/vrk), mikä vastaa 4,1 kertaa ihmisen suurimmasta suositellusta annoksesta 150 mg aiheutuvaa altistusta, ei havaittu sikiötoksisuutta eikä

epämuodostumia. Tiineille eläimille annetut muut dopamiiniantagonistit ovat aiheuttaneet haitallisia vaikutuksia jälkeläisten oppimiskykyyn ja motoriseen kehitykseen.

Paliperidonipalmitaatti ja paliperidoni eivät olleet geenitoksisia. Rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa suun kautta annetulla risperidonilla havaittiin aivolisäkkeen adenooman (hiirillä), haiman adenooman (rotilla) ja maitorauhasen adenokarsinooman (molemmilla lajeilla) esiintyvyyden lisääntymistä. Lihakseen annetun paliperidonipalmitaatin karsinogeenisuutta tutkittiin rotalla. Naarasrotilla esiintyi tilastollisesti merkitsevää rintarauhasen adenokarsinoomien lisääntymistä annoksilla 10, 30 ja 60 mg/kg/kuukausi. Urosrotilla todettiin tilastollisesti merkitsevää rintarauhasen adenoomien ja karsinoomien lisääntymistä annoksilla 30 ja 60 mg/kg/kuukausi, joista aiheutuva altistus on 1,2- ja 2,2-kertainen ihmiselle suurimmasta suositellusta annoksesta 150 mg aiheutuvaan altistukseen nähden. Nämä kasvaimet saattavat liittyä pitkäkestoiseen dopamiini-D2-reseptoriantagonismiin ja hyperprolaktinemiaan. Näiden jysijöillä todettujen löydösten merkitystä ihmiselle aiheutuvan riskin kannalta ei tiedetä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 20
Polyetyleeniglykoli 4000
Sitruunahappomonohydraatti
Dinatriumvetyfosfaatti, vedetön
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Esitäytetty ruisku (syklistä olefiinikopolymeeriä), jossa männän pysäytin, sormituilla varustettu pidätinrenkas ja kärkisuojuus (bromobutylikumia) sekä 22 G, 1½" turvaneula (0,72 mm x 38,1 mm) ja 23 G, 1" turvaneula (0,64 mm x 25,4 mm).

Pakkauskoot:
Pakkaus sisältää 1 esitäytetyn ruiskun ja 2 neulaa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4. maaliskuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. joulukuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09/2018

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.