

## 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 0,25 ml:ssa vastaten 25 mg:aa paliperidonia.

### 50 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 78 mg paliperidonipalmitaattia 0,5 ml:ssa vastaten 50 mg:aa paliperidonia.

### 75 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 117 mg paliperidonipalmitaattia 0,75 ml:ssa vastaten 75 mg:aa paliperidonia.

### 100 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 156 mg paliperidonipalmitaattia 1 ml:ssa vastaten 100 mg:aa paliperidonia.

### 150 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 234 mg paliperidonipalmitaattia 1,5 ml:ssa 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:

| <b>Samankaltaiseen paliperidonialtistukseen ylläpito-hoidossa tarvittavat paliperidonidepottabletti- ja Xeplion-annokset</b> |                         |
|--|-------------------------|
| <b>Aiempi paliperidonidepottablettiannos</b>   | <b>Xeplion-injektio</b> |
| 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 annettavaan 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:

| <b>Risperidonidepotinjektioiden ja Xeplion-injektioiden tarvittava annostus, jolla saavutetaan vastaava paliperidonin vakaan tilan pitoisuus</b> |                         |
|--|-------------------------|
| <b>Aiempi risperidonidepotinjektioannos</b>  | <b>Xeplion-injektio</b> |
| 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  $8 \pm 4$  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. annostussuositukset 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  $\geq 50$  –  $< 80$  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).

#### *Pediatriiset 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 tarkoitettut tiedot).

#### *Anto hartialihakseen*

Xeplion-hoidon aloitukseen ja ylläpitohoitoon suositeltu neulakoko määräytyy hartialihakseen annettavan injektion yhteydessä potilaan painon mukaan. Jos potilaan paino on  $\geq 90$  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

Paliperidonihoidon 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 kreatiinifosfokinaasipitoisuus. 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 tardiivin dyskinesian oireita ja löydöksiä, kaikkien psykoosilääkkeiden, myös paliperidonin, käytön lopettamista on harkittava.

Hoidossa pitää olla varovainen, jos potilas käyttää samanaikaisesti sekä psykostimulantteja (esim. metyylyfenidaattia) että paliperidonia, sillä toista tai kumpaakin lääkehoitoa säädettäessä 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 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

Paliperidonihoidon 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-valmisteella 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. Paliperidonihoidossa 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), aivoverenkiertosairautta tai jos potilaalla on matalalle verenpaineelle altistava tila (esim. nestehukka ja hypovolemia).

### Kouristuskohtaukset

Xeplion-hoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia tai muu kouristuskynnystä 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. Risperidonihoidosta 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 nähden 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 parhailaan 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 (500–2 000 mg kerran päivässä) kanssa ei vaikuttanut valproaatin vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

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

#### Muiden lääkkeiden mahdolliset vaikutukset Xeplion-valmisteseen

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 isoentsymeillä 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 pieneneminen johtui merkittävältä 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 tablettia kerran vuorokaudessa) kanssa, paliperidonin huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) ja AUC-arvo suurentivat noin 50 %, todennäköisesti suun kautta tapahtuneen lisääntyneen imeytymisen seurauksena. Koska vaikutusta systeemiseen puhdistumaan ei havaittu, valproaattidepottablettien ja lihakseen annettavien Xeplion-injektoiden välillä ei odoteta esiintyvän kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia. Tätä yhteisvaikutusta ei ole tutkittu Xeplion-valmisteella.

#### Xeplion-valmisteen samanaikainen käyttö risperidonin tai suun kautta otettavan paliperidonin kanssa

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

## Xeplion-valmisteen 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 muuntyyppistä 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 imettävälle lapselle. Xeplion-valmistetta ei saa käyttää imetysaikana.

#### Hedelmällisyys

Nonkliinisissä tutkimuksissa ei havaittu oleellisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Paliperidonilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, 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 liikuntaelimestön 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 esiintyvyyden arviointiin).

| Elinjärjestelmä                      | Haittavaikutukset       |   |   |  |                            |
|--------------------------------------|-------------------------|---|---|--|----------------------------|
|                                      | Esiintymistiheys        |   |   |  |                            |
|                                      | Hyvin yleinen           | Yleinen   | Melko harvinainen   | Harvinainen  | Tuntematon <sup>a</sup>    |
| <b>Infektiot</b>                     |                         | ylähengitystie-infektio, virtsatie-infektio, influenssa   | keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, hengitystie-infektio, sinuiitti, kystiitti, korvatulehdus, tonsilliitti, kynsisilja, selluliitti, ihonalainen absessi               | silmätulehdus, akarodermatiitti  |                            |
| <b>Veri ja imukudos</b>              |                         |   | vähentynyt veren valkosolumäärä, anemia   | neutropenia, trombosytopenia, lisääntynyt eosinofiilimäärä   | agranulosytoosi            |
| <b>Immuunijärjestelmä</b>            |                         |   | yliherkkyys   |  | anafylaktinen reaktio      |
| <b>Umpieritys</b>                    |                         | hyperprolaktinemia <sup>b</sup>   |   | antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys, glukoosin esiintyminen virtsassa   |                            |
| <b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b> |                         | hyperglykemia, painon nousu, painon lasku, heikentynyt ruokahalu  | diabetes mellitus <sup>d</sup> , hyperinsulinemia, lisääntynyt ruokahalu, anoreksia, suurentunut veren triglyseridipitoisuus, suurentunut veren kolesteroli-pitoisuus | diabeettinen ketoasidoosi, hypoglykemia, polydipsia  | vesimyrkytystila           |
| <b>Psyykkiset häiriöt</b>            | unettomuus <sup>e</sup> | agitaatio, masennus, ahdistuneisuus   | unihäiriöt, mania, heikentynyt sukupuolivietti, hermostuneisuus, painajaiset  | katatonia, sekavuustila, unissakävely, tunnetilojen latistuminen, anorgasmia   | unen aikainen syömishäiriö |
| <b>Hermosto</b>                      |                         | parkinsonismi <sup>c</sup> , akatisia <sup>c</sup> , sedaatio/uneliaisuus, dystonia <sup>c</sup> , heitehuimaus, pakkoliikkeet <sup>c</sup> , vapina, päänsärky | tardiivi dyskinesia, pyörtyminen, psykomotorinen hyperaktiivisuus, asentohuimaus, keskittymiskyvyn häiriöt, dysartria, makuaistin häiriöt, hypestesia, parestesia     | maligni neuroleptioireyhtymä, aivoiskemia, reagoimattomuus ärsykkeisiin, tajunnanmenetys, alentunut tajunnantaso, kouristukset <sup>e</sup> , tasapainon häiriöt, koordinaatiokyvyn häiriöt, pään vapina | diabeettinen kooma         |

|   |  |   |   |  |  |
|---|--|---|---|--|--|
| <b>Silmät</b>                                   |  |   | näön sumeneminen, sidekalvotulehdus, kuivat silmät  | glaukooma, silmien liikehäiriö, silmien pyöritys, valonarkuus, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, silmien verekkyyys     | IFIS-oireyhtymä (leikkauksen aikana)   |
| <b>Kuulo ja tasapainoelin</b>                   |  |   | kiertohuimaus, tinnitus, korvakipu  |  |  |
| <b>Sydän</b>                                    |  | takykardia  | eteis-kammiokatkos, johtumishäiriö, QT-ajan pidentyminen, posturaalinen ortostaattinen takykardia-syndrooma, bradykardia, poikkeava EKG, sydämentykytys | eteisvärinä, sinusarytmia  |  |
| <b>Verisuonisto</b>                             |  | Hypertensio   | hypotensio, ortostaattinen hypotensio   | keuhkoembolia, laskimotromboosi, punastelu   | iskemia  |
| <b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b> |  | yskä, nenän tukkoisuus  | hengenahdistus, nielun ja kurkunpään kipu, nenäverenvuoto   | uniapnea-oireyhtymä, keuhkolaskimoverentungos, hengitysteiden verentungos, hengitysäänen rahinat, hengityksen vinkuminen | hyperventilaatio, aspiraatiokeuhkokuume, dysfonia  |
| <b>Ruoansulatus-elimistö</b>                    |  | vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ripuli, ruoansulatushäiriöt, hammassärky | epämukava tunne vatsassa, gastroenteriitti, dysfagia, suun kuivuminen, ilmavaivat   | haimatulehdus, suolitukos, kielen turpoaminen, ulosteen pidätyskyvyttömyys, fekalooma, huulitulehdus                     | ileus  |
| <b>Maksa ja sappi</b>                           |  | suurentunut transaminaasipitoisuus  | suurentunut gammaglutamyylitransferaasipitoisuus, suurentunut maksaentsyymipitoisuus  |  | ikterus  |
| <b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>              |  |   | urtikaria, kutina, ihottuma, alopesia, ekseema, kuiva iho, eryteema, akne   | lääkeaine-ihottuma, hyperkeratoosi, seborrooinen ihotulehdus, hilse  | Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi, angioedeema, ihon värinmuutos |
| <b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>            |  | tuki- ja liikunta-elimistön kipu, selkäkipu, nivelkipu                                | suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus, lihasspasmit, nivelten jäykkyys, lihasheikkous  | rabdomyolyysi, nivelten turpoaminen  | asennon poikkeavuudet  |
| <b>Munuaiset ja virtsatiet</b>                  |  |   | virtsaerityksen väheneminen, virtsainkontaminaatio, virtsainkontaminaatio, pollakisuria, dysuria  | virtsaumpi   |  |

|  |  |  |   |   |  |
|--|--|--|---|---|--|
| <b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b> |  |  |   |   | vastasyntyneen lääkeaine-vieroitusoire-yhtymä (ks. kohta 4.6)            |
| <b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>                                       |  | amenorrea  | erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö, kuukautishäiriöt <sup>e</sup> , gynekomastia, maidonvuoto, seksuaalinen toimintahäiriö, rintojen kipu                 | priapismi, epämukava tunne rinnoissa, rintojen turvotus, rintojen suureneminen, erite emättimestä   |  |
| <b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>                   |  | kuume, astenia, väsymys, injektiokohdan reaktiot | kasvojen turvotus, turvotus <sup>e</sup> , kohonnut ruumiinlämpö, poikkeava kävely, rintakipu, epämukava tunne rintakehässä, huonovointisuus, kovettuma | hypotermia, vilunväristykset, jano, lääkevieroitus-oireyhtymä, injektiokohdan absessi, injektiokohdan selluliitti, injektiokohdan kysta, injektiokohdan hematooma | alentunut ruumiinlämpö, injektiokohdan nekroosi, injektiokohdan haavauma |
| <b>Vammat ja myrkytykset</b>   |  |  | kaatuminen  |   |  |

<sup>a</sup> Haittavaikutusten esiintyvyydeksi on määriteltä ”tuntematon”, koska niitä ei havaittu paliperidonipalmitaattilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Ne perustuvat joko valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen spontaaniraportointiin, jolloin esiintyvyyttä ei voi määrittää, tai risperidonilla (kaikilla lääkemuodoilla) tai suun kautta otettavalla paliperidonilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin ja/tai valmisteen markkinoille tulon jälkeisiin raportteihin.

<sup>b</sup> Ks. hyperprolaktinemia alempana.

<sup>c</sup> Ks. ekstrapyramidaalioireet alempana.

<sup>d</sup> Diabetes mellitusta raportoitiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa 0,32 %:lla Xeplion-hoitoa saaneista tutkimuspotilaista verrattuna 0,39 %:n esiintyvyyteen lumeryhmässä. Kokonaisilmaantuvuus kaikissa kliinisissä tutkimuksissa Xeplion-hoitoa saaneilla potilailla oli 0,65 %.

<sup>e</sup> **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 arvon 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, hammasratasjäykkyys, 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 lihasjännitys, 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 huomioda, 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*

Kliinisisä 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 (kammiovärinä, 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 monoamiini-vaikutuksia selektiivisesti salpaava lääkeaine, jonka farmakologiset ominaisuudet ovat erilaiset perinteisiin neurolepteihin nähden. Paliperidoni sitoutuu voimakkaasti serotonergisiin 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreihin ja dopaminergisiin D<sub>2</sub>-reseptoreihin. Paliperidoni salpaa myös alfa-1-adrenergisiä reseptoreita ja hieman vähäisemmässä määrin H<sub>1</sub>-histaminergisiä ja alfa-2-adrenergisiä reseptoreita. Paliperidonin (+)- ja (-)-enantiomeerien farmakologinen vaikutus on laadullisesti ja määrällisesti samankaltainen.

Paliperidoni ei sitoudu kolinergisiin reseptoreihin. Vaikka paliperidoni onkin voimakas D<sub>2</sub>-reseptoriantagonisti, jonka uskotaan lievittävän skitsofrenian positiivisia oireita, se aiheuttaa vähemmän katalepsiaa ja heikentää motorisia toimintoja vähemmän kuin perinteiset neuroleptit. Vallitseva sentraalinen serotoniini-antagonismi 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/kiihtyneisyyttä 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 päätetilanteeseen (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        |
| <b>R092670-PSY-3007*</b>   | 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       |
| <b>R092670-PSY-3003</b>  | 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         | --            |
| <b>R092670-PSY-3004</b>  | 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       |               |
| <b>R092670-SCH-201</b>   | 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      |               |

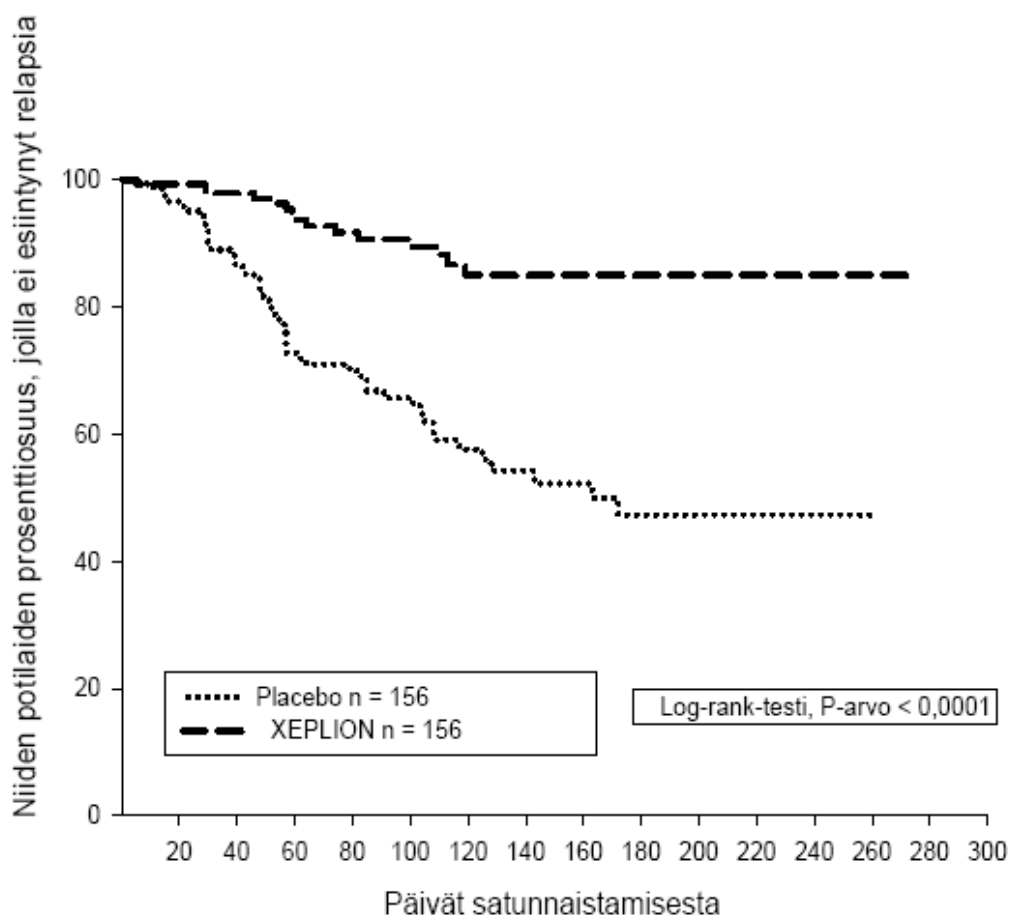
\* Tutkimuksessa R092670-PSY-3007 kaikille Xeplion-hoitoryhmien potilaille annettiin 150 mg:n aloitusannos päivänä 1,



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 siirtymäjakson ajan, minkä jälkeen seurasi 24 viikon pituinen ylläpitojakso, jolloin potilaan PANSS-pisteiden oli oltava  $\leq 75$ . 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)

### Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Xeplion-valmisteen käytöstä skitsofrenian hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen ja jakautuminen

Paliperidonipalmitaatti on paliperidonin palmitaattiesteriaihiolääke. 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 terapeutiset pitoisuudet nopeasti. Xeplion-valmisteen vapautumisprofiili ja annostusohjelma ylläpitävät pitoisuuden pitkään terapeutisella 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 paliperidonista.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Kun  $^{14}C$ -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 metaboloidu 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 kreatiniinipuhdistuman pienetessä. Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden paliperidonin kokonaispuhdistuma pieneni keskimäärin 32 % (CrCl = 50 – < 80 ml/min), keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien 64 % (CrCl = 30 – < 50 ml/min) ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien 71 % (CrCl = 10 – < 30 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 farmakokinetiikassa ikään liittyviä eroja.

### Painoindeksi (BMI)/paino

Paliperidonipalmitaatilla 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 farmakokinetiikassa 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 farmakokinetiikkaan. Tupakoinnin

vaikutusta paliperidonin farmakokinetiikkaan 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 lääkekuuro) 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 matorauhasen 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 jyrksijöillä todettujen löydösten merkitystä ihmiselle aiheutuvan riskin kannalta ei tiedetä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Polysorbaatti 20  
Polyetyleeniglykoli 4 000  
Sitruunahappomonohydraatti  
Dinatriumvetyfosfaatti, vedetön  
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

## 6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

### 25 mg

0,25 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (syklistä olefiinikopolymeeriä), jossa männän pysäytin, sormituilla varustettu pidätinrenas ja kärkisuojuus (bromobutyylikumia) sekä 22 G, 1½" turvaneula (0,72 mm x 38,1 mm) ja 23 G, 1" turvaneula (0,64 mm x 25,4 mm).

### 50 mg

0,5 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (syklistä olefiinikopolymeeriä), jossa männän pysäytin, sormituilla varustettu pidätinrenas ja kärkisuojuus (bromobutyylikumia) sekä 22 G, 1½" turvaneula (0,72 mm x 38,1 mm) ja 23 G, 1" turvaneula (0,64 mm x 25,4 mm).

### 75 mg

0,75 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (syklistä olefiinikopolymeeriä), jossa männän pysäytin, sormituilla varustettu pidätinrenas ja kärkisuojuus (bromobutyylikumia) sekä 22 G, 1½" turvaneula (0,72 mm x 38,1 mm) ja 23 G, 1" turvaneula (0,64 mm x 25,4 mm).

### 100 mg

1 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (syklistä olefiinikopolymeeriä), jossa männän pysäytin, sormituilla varustettu pidätinrenas ja kärkisuojuus (bromobutyylikumia) sekä 22 G, 1½" turvaneula (0,72 mm x 38,1 mm) ja 23 G, 1" turvaneula (0,64 mm x 25,4 mm).

### 150 mg

1,5 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (syklistä olefiinikopolymeeriä), jossa männän pysäytin, sormituilla varustettu pidätinrenas ja kärkisuojuus (bromobutyylikumia) 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**

05/2023

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