

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Xeplion®; 75 mg / 0,75 mL; suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem

Δ

Xeplion®; 100 mg / 1 mL; suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem

Δ

Xeplion®; 150 mg / 1,5 mL; suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem

INN: paliperidon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Xeplion, 75 mg / 0,75 mL, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem:

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 117 mg paliperidonpalmitata u 0,75 mL što odgovara 75 mg paliperidona.

Xeplion, 100 mg / 1 mL, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem:

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 156 mg paliperidonpalmitata u 1 mL što odgovara 100 mg paliperidona.

Xeplion, 150 mg/1,5 mL, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem:

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 234 mg paliperidonpalmitata u 1,5 mL što odgovara 150 mg paliperidona.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem.

Bele do skoro bele boje, bez prisustva vidljivih čestica. Suspenzija je pH neutralna (pH približno 7,0).

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Xeplion je indikovao kao terapija održavanja kod odraslih pacijenata sa shizofrenijom, čija je bolest stabilizovana paliperidonom ili risperidonom.

Kod određenih odraslih pacijenata sa shizofrenijom koji su prethodno odgovorili na terapiju oralnim paliperidonom ili risperidonom, lek Xeplion može da se koristi bez prethodne stabilizacije oralnom terapijom ako su psihotični simptomi blagi do umereni i ako je potrebna terapija dugodelujućim parenteralnim lekom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena početna doza leka Xeplion je 150 mg prvog dana terapije i 100 mg nedelju dana kasnije (8. dan). Obe injekcije se primenjuju u deltoidni mišić kako bi se brzo postigle terapijske koncentracije (videti odeljak 5.2). Treća doza leka treba da se primeni jedan mesec nakon druge početne doze. Preporučena mesečna doza za održavanje je 75 mg; neki pacijenti mogu imati koristi od manjih ili

većih doza u preporučenom rasponu od 25 mg* do 150 mg na osnovu individualnog podnošenja i/ili efikasnosti. Pacijentima sa prekomernom telesnom masom ili gojaznim pacijentima mogu biti potrebne doze u gornjem delu raspona (videti odeljak 5.2). Posle druge početne doze, mesečne doze održavanja se mogu primeniti ili u deltoidni ili u glutealni mišić.

Doza održavanja može se prilagođavati mesečno. Kada se podešava doza, treba uzeti u obzir da je lek Xeplion lek sa produženim oslobađanjem (videti odeljak 5.2), jer puni efekat doza održavanja možda neće biti vidljiv nekoliko meseci.

* na tržištu Republike Srbije nisu dostupne jačine leka Xeplion od 25 mg i 50 mg.

Prelazak sa oralnog paliperidona sa produženim oslobađanjem ili oralnog risperidona na lek Xeplion

Lek Xeplion treba uvesti u terapiju kako je opisano iznad, na početku odeljka 4.2. Tokom mesečne terapije održavanja lekom Xeplion, pacijenti prethodno stabilizovani različitim dozama paliperidona u obliku tableta sa produženim oslobađanjem, mogu injekcijom postići slične izloženosti paliperidonu u stanju dinamičke ravnoteže. Doze održavanja leka Xeplion moraju postići sličnu izloženost u stanju dinamičke ravnoteže što je prikazano prema sledećem:

Doze paliperidona u obliku tableta sa produženim oslobađanjem i leka Xeplion potrebne u cilju postizanja slične izloženosti paliperidonu u stanju dinamičke ravnoteže tokom terapije održavanja	
Prethodna doza tablete paliperidona sa produženim oslobađanjem	Injekcija leka Xeplion
3 mg dnevno	25-50 mg jednom mesečno
6 mg dnevno	75 mg jednom mesečno
9 mg dnevno	100 mg jednom mesečno
12 mg dnevno	150 mg jednom mesečno

Kada se lek Xeplion uvede u terapiju, može se prekinuti prethodno lečenje oralnim paliperidonom ili oralnim risperidonom. Neki pacijenti mogu imati koristi od postepenog ukidanja leka. Neki pacijenti, koji prelaze sa viših oralnih doza paliperidona (npr., 9-12 mg dnevno) na glutealne injekcije leka Xeplion, mogu imati nižu izloženost u plazmi tokom prvih 6 meseci nakon prevođenja. Zbog toga se, alternativno, u obzir može uzeti primena deltoidnih injekcija tokom prvih 6 meseci.

Prelazak sa risperidon injekcija sa produženim dejstvom na lek Xeplion

Prilikom prebacivanja pacijenta sa risperidon injekcija sa produženim dejstvom, terapiju lekom Xeplion treba uvesti umesto sledeće predviđene injekcije. Nakon toga lek Xeplion treba nastaviti sa primenom jednom mesečno. Nije potreban jedonedeljni početni režim doziranja intramuskularnim injekcijama (1. odnosno 8. dana) kako je opisano prethodno u odeljku 4.2. Pacijenti koji su prethodno stabilizovani sa različitim dozama risperidon injekcija sa produženim dejstvom mogu da postignu sličnu izloženost paliperidonu u stanju ravnoteže tokom terapije održavanja mesečnim dozama leka Xeplion na sledeći način:

Doze risperidon injekcija sa produženim delovanjem i leka Xeplion potrebne da se postigne slična izloženost paliperidonu u stanju ravnoteže	
Prethodna doza risperidon injekcija sa produženim dejstvom	Injekcija leka Xeplion
25 mg svake druge nedelje	50 mg jednom mesečno
37,5 mg svake druge nedelje	75 mg jednom mesečno

50 mg svake druge nedelje	100 mg jednom mesečno
---------------------------	-----------------------

Obustavljanje antipsihotika treba obaviti u skladu sa odgovarajućim informacijama navedenim u sažetku karakteristika odgovarajućeg leka. Ako se prekida lečenje lekom Xeplion, mora se uzeti u obzir da je to lek sa produženim oslobađanjem. Potrebno je periodično procenjivati potrebu za nastavkom primene leka protiv postojećih ekstrapiramidalnih simptoma (EPS).

Propuštene doze

Kako da se izbegne propuštanje doza

Preporučuje se primena druge početne doze leka Xeplion nedelju dana posle prve doze. Da bi se izbeglo propuštanje doze, pacijentu se druga doza može dati 4 dana pre ili 4 dana nakon roka od nedelju dana (8. dana). Isto tako, preporučuje se da se treća i sve naredne injekcije posle uvodnog režima doziranja daju jednom mesečno. Da bi se izbeglo propuštanje mesečne doze, pacijentima se injekcija može dati do 7 dana ranije ili kasnije u odnosu na dan kada ističe mesec dana.

Ako se propusti ciljni datum za drugu injekciju leka Xeplion (8. dan $\pm$ 4 dana), preporučeno ponovno uvođenje leka zavisi od vremenskog perioda koji je prošao od prve injekcije.

Propuštena druga početna doza (< 4 nedelje od prve injekcije)

Ako je od prve injekcije proteklo manje od 4 nedelje, pacijentu treba dati drugu injekciju od 100 mg u deltoidni mišić što je pre moguće. Treću injekciju leka Xeplion od 75 mg bilo u deltoidni ili glutealni mišić treba dati 5 nedelja posle prve injekcije (nezavisno od toga kada je data druga injekcija). Potom treba uspostaviti uobičajeni ciklus injekcija jednom mesečno bilo u deltoidni, bilo u glutealni mišić, u dozi od 25 mg do 150 mg, na osnovu individualne podnošljivosti i/ili efikasnosti.

Propuštena druga početna doza (4-7 nedelja od prve injekcije)

Ako je od prve injekcije leka Xeplion proteklo 4 do 7 nedelja, doziranje treba nastaviti sa dve injekcije od 100 mg na sledeći način:

1. injekcija u deltoidni mišić što je pre moguće
2. druga injekcija u deltoidni mišić nedelju dana kasnije
3. uspostavljanje uobičajenog ciklusa injekcija jednom mesečno u deltoidni ili u glutealni mišić u dozi od 25 mg do 150 mg, na osnovu individualne podnošljivosti i/ili efikasnosti.

Propuštena druga početna doza (> 7 nedelja od prve injekcije)

Ako je prošlo više od 7 nedelja od prve injekcije leka Xeplion, doziranje treba započeti kako je gore opisano za prvo preporučeno uvođenje leka Xeplion.

Propuštena mesečna doza održavanja (1 mesec do 6 nedelja)

Posle uvođenja leka, preporučuje se ciklus davanja injekcija leka Xeplion jednom mesečno. Ako je od poslednje injekcije prošlo manje od 6 nedelja, tada što je pre moguće treba primeniti dozu na kojoj je pacijent prethodno stabilizovan, a potom nastaviti sa redovnim davanjem injekcija u mesečnim intervalima.

Propuštena mesečna doza održavanja (> 6 nedelja do 6 meseci)

Ako je prošlo više od 6 nedelja od poslednje injekcije leka Xeplion, preporučuje se sledeće:

Za pacijente koji su stabilizovani sa dozama od 25 mg do 100 mg:

1. injekcija u deltoidni mišić što pre, i to u istoj dozi sa kojom je pacijent prethodno stabilizovan
2. naredna injekcija u deltoidni mišić (ista doza) nedelju dana kasnije (8. dan)
3. uspostavljanje normalnog ciklusa jednom mesečno bilo u deltoidni ili u glutealni mišić u dozi od 25 mg do 150 mg na osnovu individualne podnošljivosti i/ili efikasnosti

Za pacijente koji su stabilizovani sa dozom od 150 mg:

1. injekcija u deltoidni mišić što pre, u dozi od 100 mg
2. naredna injekcija u deltoidni mišić nedelju dana kasnije (8. dan), u dozi od 100 mg
3. uspostavljanje normalnog ciklusa jednom mesečno bilo u deltoidni ili u glutealni mišić u dozi od 25 mg do 150 mg na osnovu individualne podnošljivosti i/ili efikasnosti

Propuštena mesečna doza održavanja (> 6 meseci):

Ako je prošlo više od 6 meseci od poslednje injekcije leka Xeplion, doziranje treba započeti kako je gore opisano za inicijalno uvođenje leka Xeplion.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Efikasnost i bezbednost nisu utvrđeni kod starijih pacijenata od 65 godina.

Generalno, preporučene doze leka Xeplion za starije pacijente sa normalnom funkcijom bubrega su iste kao i za mlađe odrasle pacijente sa normalnom funkcijom bubrega. Međutim, budući da stariji pacijenti mogu da imaju oslabljenu funkciju bubrega, može biti neophodno podešavanje doze (videti odeljak *Oštećenje funkcije bubrega* koji sledi, za preporuke o doziranju kod pacijenata sa oštećenjem bubrega).

Oštećenje funkcije bubrega

Lek Xeplion nije sistematski ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2). Kod pacijenata sa blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina ≥ 50 do < 80 mL/min), preporučuje se započeti lečenje lekom Xeplion dozom od 100 mg prvog dana terapije, a zatim u dozi od 75 mg nedelju dana kasnije. Obe doze se primenjuju u deltoidni mišić. Preporučena doza za održavanje jednom mesečno je 50 mg, sa rasponom od 25 mg do 100 mg, zavisno od individualne podnošljivosti i/ili efikasnosti.

Lek Xeplion se ne preporučuje kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 50 mL/min) (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Na osnovu iskustva sa oralnim paliperidonom, nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Budući da paliperidon nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, kod ovih pacijenata potreban je oprez (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Xeplion kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Xeplion je namenjen isključivo za intramuskularnu primenu. Ne sme se primenjivati nijednim drugim putem. Treba ga ubrizgavati polako, duboko u deltoidni ili glutealni mišić. Svaku injekciju treba da primenjuje zdravstveni radnik. Uvek treba celu dozu dati u vidu jedne injekcije. Doza se ne sme davati podeljena na više injekcija.

Inicijalne doze koje se daju prvog i osmog dana se moraju primenjivati u deltoidni mišić da bi se brzo postigle terapijske koncentracije leka (videti odeljak 5.2). Posle druge početne doze, mesečne doze održavanja se mogu primenjivati ili u deltoidni ili u glutealni mišić. U slučaju bola ili teškog podnošenja, nelagodnosti na mestu primene, treba razmotriti promenu mesta primene iz glutealnog u deltoidni mišić (i obrnuto) (videti odeljak 4.8). Takođe se preporučuje primenjivati lek naizmenično u levu i desnu stranu (videti u nastavku teksta).

Za uputstvo za upotrebu i rukovanje lekom Xeplion, videti Uputstvo za lek u pakovanju (informacije namenjene zdravstvenim radnicima).

Primena u deltoidni mišić

Preporučena veličina igle za primenu inicijalnih doza i doza održavanja leka Xeplion u deltoidni mišić određena je na osnovu telesne mase pacijenta. Za pacijente telesne mase ≥ 90 kg, preporučuje se igla od 1½ inča, veličine 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Za pacijente telesne mase < 90 kg, preporučuje se igla od 1 inča, veličine 23 G (25,4 mm x 0,64 mm). Prilikom primene leka u deltoidni mišić, injekcije treba primenjivati naizmenično u levi i desni deltoidni mišić.

Primena u glutealni mišić

Za primenu doza održavanja leka Xeplion u glutealni mišić preporučuje se igla od 1½ inča, veličine 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Injekciju treba dati u gornji spoljašnji kvadrant glutealne regije. Prilikom primene leka u glutealni mišić, injekcije treba primenjivati naizmenično u levi i desni glutealni mišić.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, na risperidon ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upotreba kod pacijenata u stanju akutne agitiranosti ili u teškom psihotičnom stanju

Lek Xeplion se ne sme koristiti za zbrinjavanje stanja akutne agitiranosti ili teških psihotičnih stanja kada je neophodna neodložna kontrola simptoma.

QT interval

Potreban je oprez kada se paliperidon propisuje pacijentima kod kojih je potvrđeno da boluju od kardiovaskularnih bolesti ili kada u porodičnoj anamnezi imaju produženje QT intervala, kao i kada se istovremeno koriste drugi lekovi za koje se smatra da produžavaju QT interval.

Maligni neuroleptički sindrom (MNS)

Prilikom primene paliperidona zabeležena je pojava neuroleptičkog malignog sindroma (MNS), koji karakteriše hipertermija, rigidnost mišića, nestabilnost autonomnog nervnog sistema, izmenjena svest i povećane vrednosti kreatin fosfokinaze u serumu. Dodatni klinički znaci mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutnu bubrežnu insuficijenciju. Ako se razviju znaci ili simptomi koji ukazuju na MNS, treba obustaviti primenu paliperidona.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidalni simptomi

Lekovi sa svojstvima antagonista dopaminskih receptora dovode se u vezu sa indukcijom tardivne diskinezije, koja se odlikuje ritmičnim, nevoljnim pokretima, prevashodno jezika i/ili lica. Potrebno je razmotriti prekid primene svih antipsihotika, uključujući i paliperidon, ukoliko se pojave znaci i simptomi tardivne diskinezije.

Kod pacijenata koji istovremeno primaju psihostimulanse (npr. metilfenidat) i paliperidon potreban je oprez, obzirom da se ekstrapiramidalni simptomi mogu pojaviti prilikom podešavanja doze jednog ili oba leka. Preporučuje se postepeno ukidanje terapije stimulansom (videti odeljak 4.5).

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza

Prilikom primene leka Xeplion, prijavljeni su slučajevi leukopenije, neutropenije i agranulocitoze. Tokom postmarketinškog praćenja veoma retko je prijavljena agranulocitoza ($< 1/10000$ pacijenata). Tokom prvih nekoliko meseci terapije potrebno je pratiti pacijente sa istorijom klinički značajnog malog broja leukocita ili leukopenije/neutropenije izazvane primenom leka i pri pojavi prvog znaka

klinički značajnog smanjenja broja leukocita u odsustvu drugih uzročnih faktora obustaviti primenu leka Xeplion. Pacijente sa klinički značajnom neutropenijom treba pažljivo pratiti zbog pojave povišene telesne temperature ili drugih simptoma ili znakova infekcije, i odmah lečiti u slučaju njihove pojave. Primenu leka Xeplion treba obustaviti kod pacijenata sa teškom neutropenijom (apsolutni broj neutrofila $< 1 \times 10^9/L$) i kod njih pratiti broj leukocita sve do oporavka.

Reakcije preosetljivosti

U toku postmarketinškog perioda retko su prijavljivane anafilaktičke reakcije kod pacijenata koji su prethodno dobro podnosili oralno primenjen risperidon ili oralno primenjen paliperidon (videti odeljke 4.1 i 4.8).

Ukoliko se pojave reakcije preosetljivosti, treba prestati sa upotrebom leka Xeplion; započeti opšte suporativne mere kako je klinički indikovano i pratiti pacijenta dok se ne povuku znaci i simptomi (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Hiperglikemija i dijabetes melitus

Tokom terapije paliperidonom zabeleženi su slučajevi hiperglikemije, dijabetes melitusa i pogoršanje već postojećeg dijabetesa uključujući dijabetičku komu i ketoacidozu. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje u skladu sa smernicama za primenu antipsihotika. Pacijente koji su na terapiji lekom Xeplion, treba pratiti zbog simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost). Takođe, treba redovno pratiti pacijente sa dijabetes melitusom zbog pogoršanja kontrole glukoze.

Povećanje telesne mase

Pri primeni leka Xeplion zabeleženo je značajno povećanje telesne mase. Telesnu masu treba redovno kontrolisati.

Primena leka kod pacijenata sa prolaktin-zavisnim tumorima

Ispitivanja na kulturama tkiva ukazuju da prolaktin kod ljudi može da stimuliše rast ćelija tumora dojke. Iako do sada u kliničkim i epidemiološkim studijama nije utvrđena jasna veza sa primenom antipsihotika, preporučuje se oprez kod pacijenata sa relevantnom istorijom bolesti. Paliperidon treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa već postojećim tumorom koji može biti prolaktin-zavisan.

Ortostatska hipotenzija

Kod nekih pacijenata paliperidon može da izazove ortostatsku hipotenziju na osnovu svoje alfa-blokatorske aktivnosti.

Na osnovu objedinjenih podataka tri placebo kontrolisane, šestonedeljne studije sa fiksnim dozama oralnog paliperidona u obliku tableta sa produženim oslobađanjem (3, 6, 9 i 12 mg), zabeležena je ortostatska hipotenzija kod 2,5% ispitanika lečenih oralnim paliperidonom u poređenju sa 0,8% onih koji su primali placebo. Lek Xeplion treba oprezno koristiti kod pacijenata sa potvrđenim kardiovaskularnim bolestima (npr. srčana insuficijensija, infarkt miokarda ili ishemija, poremećaji provodljivosti), cerebrovaskularnom bolešću ili stanjima koja su predispozicija za hipotenziju (npr. dehidracija i hipovolemija).

Konvulzije

Lek Xeplion treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa istorijom konvulzija ili drugim stanjima koja potencijalno smanjuju prag za konvulzije.

Oštećenje funkcije bubrega

Koncentracije paliperidona u plazmi su povećane kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i zato se preporučuje podešavanje doza kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega. Lek Xeplion se ne preporučuje kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina $< 50 \text{ mL/min}$) (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nema podataka o upotrebi ovog leka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C). Preporučuje se oprez ako se paliperidon primenjuje kod ovih pacijenata.

Stariji pacijenti sa demencijom

Lek Xeplion nije ispitivan kod starijih pacijenata sa demencijom. Lek Xeplion treba primenjivati oprezno kod starijih pacijenata sa demencijom koji imaju faktore rizika za moždani udar.

Smatra se da iskustva sa risperidonom prikazana u tekstu koji sledi važe i za paliperidon.

Ukupni mortalitet

Meta-analiza 17 kontrolisanih kliničkih studija pokazala je da stariji pacijenti sa demencijom lečeni drugim atipičnim antipsihoticima, uključujući risperidon, aripiprazol, olanzapin i kvetiapin su imali povećan rizik od mortaliteta u poređenju sa placebo. Učestalost mortaliteta iznosila je 4% kod pacijenata lečenih risperidonom, u poređenju sa 3,1% kod pacijenata koji su primali placebo.

Cerebrovaskularne neželjene reakcije

U randomizovanim, placebo-kontrolisanim kliničkim ispitivanjima na dementnoj populaciji zabeležen je približno tri puta veći rizik od cerebrovaskularnih neželjenih reakcija uz primenu nekih atipičnih antipsihotika, uključujući risperidon, aripiprazol i olanzapin. Nije poznat mehanizam tog povećanog rizika.

Parkinsonova bolest i demencija sa Levijevim telima

Lekari treba da procene rizike u odnosu na koristi kada propisuju lek Xeplion pacijentima sa Parkinsonovom bolešću ili demencijom sa Levijevim telima (engl. *Dementia with Lewy bodies*, DLB) jer obe ove grupe mogu imati povećan rizik od razvoja neuroleptičkog malignog sindroma, kao i povećanu osetljivost na antipsihotike. Uz ekstrapiramidalne simptome, ta povećana osetljivost može uključivati konfuziju, otupelost i posturalnu nestabilnost sa čestim padovima.

Prijapizam

Zabeleženo je da antipsihotični lekovi (uključujući risperidon) sa alfa-adrenergičkim blokatorskim dejstvom mogu da izazovu priapizam. Tokom postmarketinškog praćenja, priapizam je takođe zabeležen pri oralnoj primeni paliperidona, koji je aktivni metabolit risperidona. Pacijente treba uputiti da traže hitnu medicinsku pomoć u slučaju da priapizam ne prođe u roku od 4 sata.

Regulacija telesne temperature

Antipsihoticima se pripisuje poremećaj sposobnosti organizma da snižava unutrašnju telesnu temperaturu. Savetuje se primerena zaštita kada se lek Xeplion propisuje pacijentima koji će se izlagati stanjima koja mogu da doprinesu povećanju unutrašnje telesne temperature, npr. naporna fizička aktivnost, izlaganje velikoj vrućini, istovremeno uzimanje lekova sa antiholinergičkom aktivnošću ili uslovi dehidracije.

Venska tromboembolija

Tokom lečenja antipsihoticima zabeleženi su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Budući da pacijenti koji uzimaju antipsihotike često imaju stečene faktore rizika za razvoj VTE, pre i tokom terapije lekom Xeplion potrebno je identifikovati sve moguće faktore rizika za VTE i preduzeti preventivne mere.

Antiemetično dejstvo

U pretkliničkim ispitivanjima sa paliperidonom je zabeleženo antiemetično dejstvo. Ukoliko se javi kod ljudi, ovo dejstvo može da maskira znake i simptome predoziranja nekim lekovima ili stanja kao što su opstrukcija creva, *Reye*-ov sindrom i tumor mozga.

Primena

Mora se voditi računa da se izbegne nehotično davanje leka Xeplion u krvni sud.

Intraoperativni floppy iris sindrom

Intraoperativni sindrom meke dužice (engl. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS) je bio primećen tokom operacije katarakte kod pacijenata koji su lečeni lekovima sa antagonističkim dejstvom na alfa 1a- adrenergičke receptore, kao što je lek Xeplion (videti odeljak 4.8).

IFIS može povećati rizik nastanka komplikacija oka tokom i nakon operacije. Hirurg treba da bude unapred obavešten ukoliko je pacijent prethodno uzimao ili trenutno uzima lek sa antagonističkim dejstvom na alfa1-adrenergičke receptore. Ukoliko potencijalna korist od prekida primene lekova sa antagonističkim dejstvom na alfa1-adrenergičke receptore, nije ustanovljena pre operacije katarakte, mora biti procenjena u odnosu na rizik od prekida antipsihotične medikamentozne terapije.

Pomoć supstance

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po jedinici doziranja, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Savetuje se oprez kada se lek Xeplion propisuje zajedno sa lekovima za koje se zna da produžavaju QT interval, npr. klasa IA antiaritmika (npr. hinidin, dizopiramid) i klasa III antiaritmika (npr. amjodaron, sotalol), neki antihistaminici, neki drugi antipsihotici i neki antimalarijski lekovi (npr. meflokin). Ova lista služi samo kao smernica i nije konačna.

Potencijal leka Xeplion da utiče na dejstvo drugih lekova

Ne očekuje se da paliperidon izaziva klinički značajne farmakokinetičke interakcije sa lekovima koji se metabolizuju preko izoenzima citohroma P-450.

S obzirom na to da paliperidon primarno deluje na centralni nervni sistem (CNS) (videti odeljak 4.8), lek Xeplion treba oprezno primenjivati u kombinaciji sa drugim lekovima sa centralnim delovanjem, npr. anksioliticima, većinom antipsihotika, hipnoticima, opijatima itd. ili sa alkoholom.

Paliperidon može da antagonizuje dejstvo levodope i drugih dopaminskih agonista. Ako je takva kombinacija neophodna, pogotovu u terminalnom stadijumu Parkinsonove bolesti, treba propisati najnižu efikasnu dozu ove terapije.

Zbog potencijala leka Xeplion da izazove ortostatsku hipotenziju (videti odeljak 4.4), može doći do aditivnog dejstva kada se lek Xeplion primenjuje zajedno sa drugim lekovima koji imaju isti potencijal, npr. drugim antipsihoticima, tricikličnim antidepresivima.

Savetuje se oprez kada se paliperidon primenjuje zajedno sa drugim lekovima za koje je potvrđeno da smanjuju prag za konvulzije (t.j. fenotiazini ili butirofenoni, triciklični antidepresivi ili selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRIs), tramadol, meflokin itd.).

Istovremena primena oralnog paliperidona u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u stanju ravnoteže (12 mg jednom dnevno) sa divalproeks-natrijumom u obliku tableta sa produženim oslobađanjem (500 mg do 2000 mg jednom dnevno) nije uticala na farmakokinetiku valproata u stanju ravnoteže.

Nisu sprovedena ispitivanja interakcije između leka Xeplion i litijuma, međutim, nije verovatna pojava ovakve farmakokinetičke interakcije.

Potencijal drugih lekova da utiču na dejstvo leka Xeplion

In vitro ispitivanja ukazuju na to da izoenzimi CYP2D6 i CYP3A4 mogu da budu minimalno uključeni u metabolizam paliperidona, ali nema dokaza niti *in vitro*, niti *in vivo* da ovi izoenzimi imaju značajnu ulogu u metabolizmu paliperidona. Istovremena primena oralnog oblika paliperidona

sa paroksetinom, snažnim CYP2D6 inhibitorom, nije pokazala klinički značajno dejstvo na farmakokinetiku paliperidona.

Istovremena primena oralnog paliperidona u obliku tableta sa produženim oslobađanjem jednom dnevno i karbamazepina u dozi od 200 mg dva puta dnevno, dovodila je do smanjenja od približno 37% srednje vrednosti C_{max} i PIK paliperidona u stanju ravnoteže. Ovo smanjenje je u velikoj meri uzrokovano 35%-tnim povećanjem bubrežnog klirensa paliperidona, do koga verovatno dolazi kao rezultat indukcije bubrežnog P-glikoproteina karbamazepinom. Malo smanjenje količine aktivne supstance koja se u nepromenjenom obliku izluči urinom ukazuje na mali efekat na CYP metabolizam ili biološku raspoloživost paliperidona kada se primenjuje istovremeno sa karbamazepinom. Veće smanjenje koncentracije paliperidona u plazmi može da se očekuje kod primene većih doza karbamazepina. Kada se uvodi karbamazepin, dozu leka Xeplion trebalo bi ponovo proceniti, i ako je neophodno, povećati. Obrnuto, kada se karbamazepin ukida, dozu leka Xeplion trebalo bi ponovo proceniti, i ako je neophodno, smanjiti.

Istovremena primena pojedinačne doze oralnog paliperidona u obliku tableta sa produženim oslobađanjem od 12 mg sa divalproeks-natrijum tabletama sa produženim oslobađanjem (dve tablete od 500 mg jednom dnevno) dovodilo je do povećanja od oko 50% vrednosti C_{max} i PIK paliperidona, verovatno kao rezultat povećane oralne resorpcije. Budući da nije zabeleženo dejstvo na sistemski klirens, ne očekuje se klinički značajna interakcija između divalproeks-natrijuma u obliku tableta sa produženim oslobađanjem i leka Xeplion u obliku intramuskularne injekcije. Ova interakcija nije ispitivana sa lekom Xeplion.

Istovremena primena leka Xeplion sa risperidonom ili oralnim paliperidonom

Obzirom da je paliperidon glavni aktivni metabolit risperidona, treba biti oprezan kada se lek Xeplion zajedno primenjuje sa risperidonom ili oralnim paliperidonom tokom dužeg vremenskog perioda. Podaci o bezbednosti koji uključuju istovremenu primenu leka Xeplion sa drugim antipsihoticima su ograničeni.

Istovremena primena leka Xeplion sa psihostimulansima

Kombinovana primena psihostimulanasa (npr. metilfenidata) sa paliperidonom može dovesti do ekstrapiramidalnih simptoma nakon izmene u jednoj ili u obe terapije (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o upotrebi paliperidona tokom trudnoće. U ispitivanjima na životinjama, intramuskularno primenjen paliperidonpalmitat i oralno primenjen paliperidon nisu bili teratogeni, ali su zabeleženi drugi tipovi reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Kod novorođenčadi koja su tokom trećeg trimestra trudnoće bila izložena paliperidonu nakon rođenja postoji rizik od neželjenih reakcija u vidu ekstrapiramidalnih i/ili simptoma obustave, koji mogu varirati u težini i trajanju. Prijavljeni su slučajevi agitacije, hipertonije, hipotonije, tremora, somnolencije, respiratornog distresa ili poremećaja hranjenja. Prema tome, novorođenčad je potrebno pažljivo nadzirati. Lek Xeplion se ne sme koristiti u trudnoći, osim ako nije zaista neophodan.

Dojenje

Paliperidon se izlučuje u majčino mleko, tako da su efekti na novorođenče/odojče koje sisa verovatni ako se kod dojilje primenjuju terapijske doze. Lek Xeplion se ne sme primenjivati tokom dojenja.

Plodnost

U pretkliničkim ispitivanjima nije zabeležen relevantan uticaj na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Paliperidon malo ili umereno utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama zbog potencijalnih dejstava na nervni sistem i vid, poput sedacije, somnolencije, sinkope i zamagljenog vida (videti odeljak 4.8). Zbog toga, pacijente treba savetovati da ne upravljaju vozilima ili rukuju mašinama dok se ne utvrdi njihova individualna osetljivost na lek Xeplion.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće zabeležene neželjene reakcije u kliničkim ispitivanjima bile su nesanica, glavobolja, anksioznost, infekcije gornjih disajnih puteva, reakcije na mestu primene, parkinsonizam, povećanje telesne mase, akatizija, agitiranost, sedacija/somnolencija, mučnina, konstipacija, vrtoglavica, koštano-mišićni bol, tahikardija, tremor, bol u abdomenu, povraćanje, dijareja, zamor i distonija. Od navedenih neželjenih reakcija, pokazalo se da su akatizija i sedacija/somnolencija bile povezane sa dozom.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Nadalje su navedene sve neželjene reakcije prijavljene za paliperidon prema kategoriji učestalosti procenjenoj iz kliničkih ispitivanja sa paliperidonpalmitatom. Za učestalost javljanja NRL korišćena je sledeća klasifikacija : veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nije poznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije				
	Učestalost				
	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nije poznato ^a
Infekcije i infestacije		infekcije gornjih disajnih puteva, infekcija urinarnog trakta, grip	pneumonija, bronhitis, infekcija respiratornog sistema, sinuzitis, cistitis, infekcija uha, tonzilitis, onikomikoza, celulitis, supkutani apsces	infekcije oka, akarodermatitis	
Poremećaji krvi i limfnog sistema			smanjen broj leukocita, anemija	neutropenija, trombocitopenija, povećan broj eozinofila	agranulocitoza
Poremećaji imunskog sistema			preosetljivost		anafilaktička reakcija

Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija ^b		neodgovarajuća sekrecija antidiuretskog hormona, prisustvo glukoze u urinu	
Poremećaji metabolizma i ishrane		hiperglikemija, povećanje telesne mase, smanjenje telesne mase, smanjen apetit	dijabetes melitus ^d , hiperinsulinemija, povećan apetit, anoreksija, povećane vrednosti triglicerida u krvi, povećana koncentracija holesterola u krvi	dijabetesna ketoacidoza, hipoglikemija, polidipsija	intoksikacija vodom
Psihijatrijski poremećaji	insomnija ^e	agitacija, depresija, anksioznost	poremećaj sna, manija, smanjen libido, nervoza, noćne more	katatonija, stanje konfuzije, somnambulizam, efekat otupelosti, anorgazmija	poremećaj ishrane povezan sa spavanjem
Poremećaji nervnog sistema		parkinsonizam ^c , akatizija ^c , sedacija/somnolencija, distonija ^c , vrtoglavica, diskinezija ^c , tremor, glavobolja	tardivna diskinezija, sinkopa, psihomotorna hiperaktivnost, posturalna vrtoglavica, poremećaj pažnje, dizartrija, disgeuzija, hipoestezija, parestezija	neuroleptički maligni sindrom, cerebralna ishemija, izostanak odgovora na nadražaje, gubitak svesti, smanjen stepen svesti, konvulzije ^c , poremećaj ravnoteže, poremećaj koordinacije, titubacija glave	dijabetesna koma
Poremećaji oka			zamagljen vid, konjunktivitis, suvo oko	glaukom, poremećaj pokreta očiju, kolutanje očiju, fotofobija, pojačano suzenje, hiperemija oka	<u>sindrom meke dužice (intraoperativni)</u>
Poremećaji uha i labirinta			vertigo, tinitus, bol u uhu		
Kardiološki poremećaji		tahikardija	atrioventrikularni blok, poremećaj sprovođenja, produženi QT interval na elektrokardiogram	atrijalna fibrilacija, sinusna aritmija	

			u, sindrom posturalne ortostatske tahikardije, bradikardija, izmenjenosti elektrokardiograma, palpitacije		
Vaskularni poremećaji		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska hipotenzija	plućna embolija, venska tromboza, naleti crvenila	ishemija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		kašalj, nazalna kongestija	dispneja, faringolaringealni bol, epistaksa	sindrom apneje u snu, pulmonalna kongestija, kongestija respiratornog trakta, krepitacije, zviždanje (pri disanju)	hiperventilacija, aspiraciona pneumonija, disfonija
Gastrointestinalni poremećaji		bol u abdomenu, povraćanje, mučnina, konstipacija, dijareja, dispepsija, zubobolja	nelagodnost u abdomenu, gastroenteritis, disfagija, suva usta, flatulencija	pankreatitis, opstrukcija creva, otok jezika, inkontinencija stolice, fekalom, heilitis	ileus
Hepatobilijarni poremećaji		povećane vrednosti transaminaza	povećana vrednost gama-glutamilttransferaze, povećane vrednosti enzima jetre		žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			urtikarija, pruritus, osip, alopecija, ekcem, suva koža, eritem, akne	reakcija kože uzrokovane primenom leka, hiperkeratoza, seboroični dermatitis, perut	<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza, angioedem, promena boje kože

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		mišićno-koštani bol, bol u leđima, artralgija	povećana vrednost kreatin fosfokinaze u krvi, mišićni spazmi, ukočenost zglobova, mišićna slabost	rabdomioliza, otok zglobova	neuobičajeno držanje tela
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			urinarna inkontinencija, polakiurija, dizurija	urinarna retencija	
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja					sindrom obustave leka kod novorođenčeta (videti odeljak 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		amenoreja	erektilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije, poremećaj menstruacije ^a , ginekomastija, galaktoreja, seksualna disfunkcija, bol u dojkama	prijapizam, nelagodnost u dojkama, nabreklost dojki, uvećanje dojki, vaginalni sekret	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		pireksija, astenija, zamor, reakcija na mestu primene	edem lica, edem ^c , povišena telesna temperatura, poremećaj hoda, bol u grudima, nelagodnost u grudima, opšta slabost, induracija	hipotermija, jeza, žeđ, sindrom obustave leka, absces na mestu primene, celulitis na mestu primene, cista na mestu primene, hematoma na mestu primene	snižena telesna temperatura, nekroza na mestu ubrizgavanja, ulkus na mestu ubrizgavanja
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			pad		

^a Učestalost neželjenih reakcija je klasifikovana kao „nepoznato“ jer one nisu primećene u kliničkim ispitivanjima paliperidonpalmitata. One su ili dobijene iz spontanih izveštaja u postmarketinškom periodu i učestalost se ne može utvrditi, ili su dobijene iz podataka iz kliničkih ispitivanja risperidona (bilo koje formulacije) ili oralnog paliperidona i/ili u postmarketinškim izveštajima.

^b Videti odeljak „Hiperprolaktinemija“ u nastavku teksta.

^c Videti odeljak „Ekstrapiramidalni simptomi“ u nastavku teksta.

^d U placebo kontrolisanim ispitivanjima, dijabetes melitus je prijavljen u 0,32% ispitanika na terapiji lekom Xeplion, u poređenju sa 0,39% prijavljenih u placebo grupi. Ukupna učestalost iz svih kliničkih ispitivanja bila je 0,65% kod svih ispitanika koji su bili na terapiji lekom Xeplion.

^e**Nesanica uključuje:** inicijalnu nesanicu, nesanica u toku noći (teškoće sa održavanjem sna); **Konvulzije uključuju:** konvulzije Tipa *grand mal*; Edem uključuje: generalizovani edem, periferni edem, edem nastao zbog pritiska; **Poremećaji menstuacije uključuju:** odložene menstruacije, neregularne menstruacije, oligomenoreju.

Neželjene reakcije zabeležene sa drugim formulacijama risperidona

Paliperidon je aktivni metabolit risperidona, iz tog razloga, profili neželjenih reakcija ovih lekova (uključujući zajedno oralne i injekcione oblike) su relevantni jedni drugima.

Opis odabranih neželjenih reakcija:

Anafilaktička reakcija

Retko, u postmarketinškom periodu, prijavljeni su slučajevi anafilaktičke reakcije nakon primene injekcije leka Xeplion kod pacijenata koji su prethodno dobro podnosili oralni risperidon ili oralni paliperidon (videti odeljak 4.4).

Reakcije na mestu primene

Najčešće zabeležena neželjena reakcija povezana sa mestom primene injekcije je bol. Većina ovih reakcija bile su blage do umerene jačine. Procena bola na mestu primene od strane ispitanika na osnovu vizuelne analogne skale su imale tendenciju smanjivanja i u učestalosti i u intenzitetu tokom vremena u svim studijama faze 2 i 3 sa lekom Xeplion. Injekcije u deltoidni mišić su doživljavane kao neznatno bolnije od onih u glutealni mišić. Druge reakcije na mestu primene uglavnom su bile blagog intenziteta i uključivale su induraciju (često), pruritus (povremeno) i pojavu čvorova (retko).

Ekstrapiramidalni simptomi (EPS)

EPS (ekstrapiramidalni simptomi) uključuju ukupnu analizu sledećih pojmova: Parkinsonizam (uključuje: hipersekreciju salive, mišićnoskeletnu ukočenost, parkinsonizam, balavljenje, rigidnost mišića (fenomen zupčastog točka), bradikineziju, hipokineziju, lice kao maska, ukočenost mišića, akineziju, ukočenost vrata, parkinsonov hod i abnormalni glabelarni refleks, parkinsonov tremor u miru), akatizija, (uključuje: akatiziju, nemir, hiperkineziju i sindrom nemirnih nogu), diskinezija (diskinezija, grč mišića, horeoatetoza, atetoza i mioklonus), distonija (uključuje distoniju, hipertoniju, tortikolis, nevoljne mišićne kontrakcije, kontrakture mišića, blefarospazam, okulogiraciju, paralizu jezika, facijalni spazam, laringospazam, miotoniju, opistotonus, orofaringealni spazam, pleurotonus (tetaničko savijanje tela na jednu stranu), spazam jezika i trizmus. Potrebno je naglasiti da širi spektar ovih simptoma nema uvek ekstrapiramidalno poreklo.

Povećanje telesne mase

U jednoj 13-onedeljnoj studiji sa početnom dozom od 150 mg, procenat ispitanika sa abnormalnim povećanjem telesne mase od $\geq 7\%$ pokazao je dozno zavisni trend, pri čemu je učestalost u grupi koja je primala placebo iznosila 5%, u poređenju sa 6%, 8% i 13% kod pacijenata koji su primali lek Xeplion u dozi od 25 mg, 100 mg, odnosno 150 mg.

Tokom 33 nedelje otvorene studije za prelazak/održavanje dugoročne prevencije recidiva, 12% ispitanika koji su primali lek Xeplion ispunilo je ovaj kriterijum (povećanjem telesne mase od $\geq 7\%$ od dvostruko slepe faze do krajnje tačke); srednja (SD) promena telesne mase od početka otvorene faze iznosila je +0,7 (4,79) kg.

Hiperprolaktinemija

U kliničkim ispitivanjima, srednje povećanje koncentracije prolaktina zabeleženo je kod ispitanika oba pola koji su primali lek Xeplion. Neželjene reakcije koje mogu da ukažu na povećanje

koncentracije prolaktina (npr. amenoreja, galaktoreja, poremećaj menstruacije, ginekomastija) zabeležene su kod ukupno <1% ispitanika.

Klasni efekti

Kod primene antipsihotika može da dođe do pojave produženja QT intervala, ventrikularnih aritmija (ventrikularne fibrilacije, ventrikularne tahikardije), iznenadne neobjašnjive smrti, zastoja srčanog rada i *torsade de pointes*. Tokom lečenja antipsihoticima zabeleženi su slučajevi venske tromboembolije, uključujući i slučajeve plućne embolije i duboke venske tromboze (učestalost je nepoznata).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
Fax: +381 (0)113951131
Website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Uopšteno, očekivani znaci i simptomi su oni koji proizilaze od prekomerno izraženih poznatih farmakoloških dejstava paliperidona, t.j. pospanost i sedacija, tahikardija i hipotenzija, produženje QT intervala i ekstrapiramidalni simptomi. *Torsade de pointes* i ventrikularna fibrilacija su zabeleženi kod jednog pacijenta kod koga je do predoziranja došlo oralnim oblikom paliperidona. U slučaju akutnog predoziranja, mora se uzeti u obzir mogućnost uzrokovanja predoziranja većim brojem lekova.

Terapija

Kada se razmatraju terapijske potrebe i oporavak treba uzeti u obzir prirodu produženog oslobađanja leka, kao i dugo poluvreme eliminacije paliperidona. Ne postoji specifičan antidot za paliperidon. Potrebno je primeniti opšte potporne mere, uspostaviti i održavati prohodnost disajnih puteva i obezbediti adekvatnu oksigenaciju i ventilaciju.

Potrebno je odmah započeti kardiovaskularni monitoring koji treba da obuhvati i kontinuirano elektrokardiografsko praćenje zbog moguće pojave aritmija. Hipotenziju i cirkulatorni kolaps treba lečiti adekvatnim merama kao što su intravenska nadoknada tečnosti i/ili simpatomimetici. U slučaju teških ekstrapiramidalnih simptoma, treba primeniti antiholinergičke lekove. Pacijenta je potrebno strogo nadzirati i pratiti sve do oporavka.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psiholeptici; ostali antipsihotici.

ATC šifra: N05AX13

Lek Xeplion sadrži racemsku smešu (+) i (-) paliperidona.

Mehanizam dejstva

Paliperidon je selektivni blokator monoaminskog dejstva, čija se farmakološka svojstva razlikuju od klasičnih neuroleptika. Paliperidon se snažno vezuje za serotoninske 5-HT₂ i dopaminske D₂-receptore. Paliperidon blokira i alfa-1 adrenergičke receptore i u nešto manjoj meri H₁-histaminske i alfa-2 adrenergičke receptore. Farmakološko delovanje (+) i (-) enantiomera paliperidona je kvalitativno i kvantitativno slično.

Paliperidon se ne vezuje za holinergičke receptore. Iako je paliperidon snažan D₂-antagonist, na osnovu čega se veruje da uklanja pozitivne simptome shizofrenije, on manje uzrokuje katalepsiju i manje smanjuje motorne funkcije nego klasični neuroleptici. Dominantni centralni antagonizam serotonina može da smanji tendenciju paliperidona da uzrokuje ekstrapiramidalna neželjena dejstva.

Klinička efikasnost

Akutna terapija shizofrenije

Efikasnost leka Xeplion za akutno lečenje shizofrenije utvrđena je u četiri kratkoročne (jedna u trajanju od 9 nedelja i tri u trajanju od 13 nedelja) dvostruko slepe, randomizovane, placebo-kontrolisane studije sa fiksnom dozom leka, sprovedene kod akutno recidivirajućih odraslih hospitalizovanih pacijenata koji su ispunjavali kriterijume DSM-IV za shizofreniju. Fiksne doze leka Xeplion u ovim studijama davane su 1., 8. i 36. dana u studiji koja je trajala 9 nedelja, i dodatno 64. dana u 13-nedeljnim studijama. Tokom akutne terapije shizofrenije lekom Xeplion, nije bilo potrebe za dodatnim oralnim antipsihotikom. Primarna krajnja tačka efikasnosti definisana je kao smanjenje ukupnih rezultata na skali pozitivnih i negativnih sindroma shizofrenije (PANSS), kao što je pokazano u tabeli, ispod. PANSS je potvrđen kao upitnik sa više stavki koji uključuje pet faktora za procenu pozitivnih simptoma, negativnih simptoma, dezorganizovanih misli, nekontrolisanog neprijateljskog ponašanja/uzbuđenja i anksioznosti/depresije. Funkcionisanje bolesnika je procenjivano korišćenjem skale ličnog i socijalnog učinka (*Personal and Social Performance* - PSP). PSP je prihvaćena skala za kliničku procenu koja meri lično i socijalno funkcionisanje u četiri domena: socijalno korisne aktivnosti (rad i učenje), lični i socijalni odnosi, briga o sebi i uznemirujuće i agresivno ponašanje.

U jednoj 13-onedeljnoj studiji (n = 636) u kojoj su upoređivane tri fiksne doze leka Xeplion (inicijalna injekcija od 150 mg u deltoidni mišić posle čega su sledile 3 injekcije u glutealni ili deltoidni mišić od 25 mg/4 nedelje, 100 mg/4 nedelje ili 150 mg/4 nedelje) sa placebo; sve tri doze leka Xeplion bile su superiorne u odnosu na placebo u poboljšanju ukupnog skora PANSS. U ovoj studiji doze od 100 mg/4 nedelje i 150 mg /4 nedelje, ali ne i doza od 25 mg/4 nedelje, pokazale su statističku superiornost u odnosu na placebo kada se radi o skor PSP. Ovi rezultati podržavaju efikasnosti tokom celog trajanja terapije, a poboljšanje rezultata PANSS se beleži već 4. dana, dok su se grupe koje su primale doze leka Xeplion od 25 mg i 150 mg do 8. dana značajno razlikovale od placeba.

Rezultati drugih studija su takođe pokazale statistički značajne rezultate u korist leka Xeplion, osim za dozu od 50 mg u jednoj studiji (videti tabelu u nastavku teksta).

Skala pozitivnih i negativnih sindroma za shizofreniju (PANSS) - ukupan skor – promena od početnih do završnih vrednosti - LOCF za studije R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 i R092670-PSY-3007: skup primarnih analiza efikasnosti					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155	--	n = 161	n = 160
Srednja početna vrednost (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Srednja promena (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)		-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
p-vrednost (u odnosu na placebo)	--	0,034		<0,001	<0,001

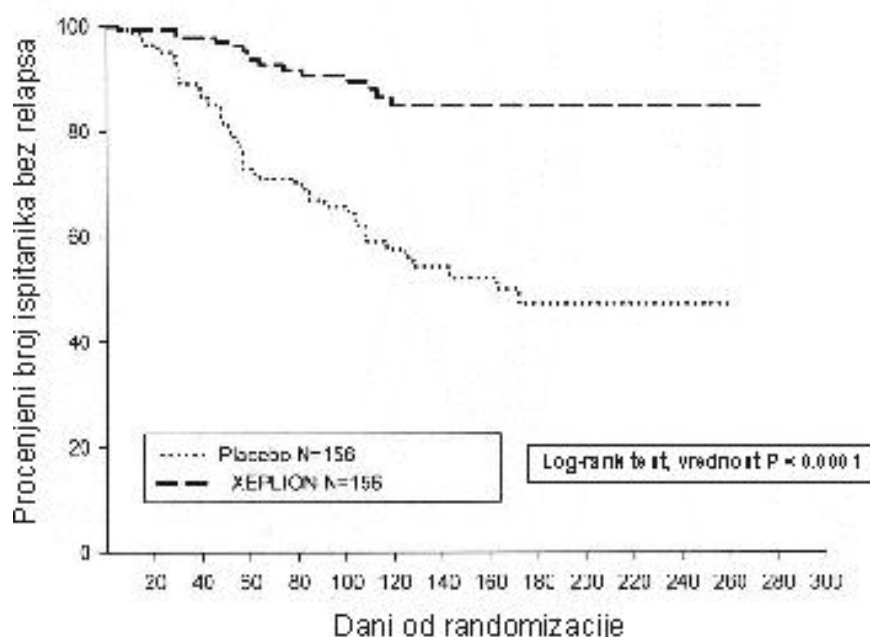
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Srednja početna vrednost (SD)	92,4 (12,55)	--	89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Srednja promena (SD)	-4,1 (21,01)		-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
p vrednost (u odnosu na placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n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

*Za studiju R092670-PSY-3007 početna doza od 150 mg primenjivana je svim ispitanicima u terapijskim grupama koje su primale lek Xeplion prvog dana, a potom je primenjivana dodeljena doza.

Napomena: negativna promena rezultata označava poboljšanje.

Održavanje kontrole simptoma i odlaganje recidiva shizofrenije

Efikasnost leka Xeplion u održavanju kontrole simptoma i odlaganju relapsa shizofrenije utvrđena je u dugotrajnoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji sa fleksibilnom dozom leka, koja je uključivala 849 odraslih (ali ne gerijatrijskih) ispitanika koji su ispunjavali kriterijume DSM-IV za shizofreniju. Ova studija je obuhvatila 33-nedeljnu otvorenu fazu akutne terapije i stabilizacije, randomizovanu, dvostruko-slepu placebo kontrolisanu fazu praćenja eventualne pojave relapsa, i otvoreni nastavak ispitivanja u trajanju od 52 nedelje. U ovoj studiji su korišćene doze leka Xeplion od 25, 50, 75 i 100 mg, primenjene jednom mesečno; doza od 75 mg bila je dozvoljena samo tokom 52-nedeljnog otvorenog nastavka ispitivanja. Ispitanici su tokom 9-nedeljnog prelaznog perioda inicijalno primili fleksibilne doze leka Xeplion (25-100 mg), posle čega je sledio period održavanja od 24 nedelje, u kojem se tražilo da pacijenti imaju skor PANSS ≤ 75 . Podešavanje doze bilo je dozvoljeno samo u prvih 12 nedelja perioda održavanja. U dvostruko slepoj fazi različitog trajanja, ukupno 410 stabilizovanih pacijenata randomizovano je da primaju ili lek Xeplion (srednje trajanje 171 dan [raspon od 1 dana do 407 dana]) ili placebo (srednje trajanje 105 dana [raspon od 8 dana do 441 dana]) sve do pojave relapsa simptoma shizofrenije. Ova studija je rano prekinuta zbog efikasnosti, jer je kod pacijenata koji su primali lek Xeplion zabeleženo značajno duže vreme do pojave relapsa ($p < 0,0001$, Slika 1) u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (koeficijent hazardnosti = 4,32; 95% CI: 2,4-7,7).



Slika 1: Kaplan-Meierov grafikon vremena do relapsa – među-analiza (među-analiza za pacijente sa namerom da se leče)

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je povukla obavezu da se podnesu rezultati ispitivanja leka Xeplion u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa shizofrenijom. Videti odeljak 4.2 za informacije u vezi sa upotrebom kod dece.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija i distribucija

Paliperidon palmitat je estar palmitinske kiseline i paliperidona, prolek paliperidona. Zbog izuzetno slabe rastvorljivosti u vodi, paliperidonpalmitat se sporo rastvara posle intramuskularne injekcije pre nego što se hidrolizuje u paliperidon i resorbuje u sistemska cirkulaciju. Posle pojedinačne intramuskularne doze, koncentracije paliperidona u plazmi postepeno rastu da dostignu maksimalne koncentracije u plazmi sa srednjim T_{max} od 13 dana. Oslobođanje aktivne supstance počinje već prvog dana i traje najmanje 4 meseca.

Posle intramuskularne injekcije jedne doze (25-150 mg) u deltoidni mišić, beleži se u proseku 28% veća vrednost C_{max} nego kada se injekcija daje u glutealni mišić. Dve inicijalne intramuskularne injekcije u deltoidni mišić 150 mg prvog dana i 100 mg 8. dana pomažu da se brzo dostignu terapijske koncentracije. Profil oslobađanja i režim doziranja leka Xeplion dovode do održivih terapijskih koncentracija. Ukupna izloženost paliperidonu posle davanja leka Xeplion proporcionalna je dozi u doznom rasponu od 25-150 mg, a manje dozno srazmerna kada se radi o vrednosti C_{max} za doze preko 50 mg. Srednji odnos, u ravnotežnom stanju, maksimalne i minimalne vrednosti koncentracije leka Xeplion posle doze od 100 mg bio je 1,8 posle primene injekcije u glutealni mišić i 2,2 posle primene injekcije u deltoidni mišić. Srednje poluvreme eliminacije paliperidona po davanju leka Xeplion u doznom rasponu od 25-150 mg kretao se u rasponu od 25-49 dana.

Apsolutna biološka raspoloživost paliperidonpalmitata po davanju leka Xeplion iznosi 100%.

Po davanju paliperidon palmitata (+) i (-) enantiomeri paliperidona se uzajamno konvertuju i dostižu odnos PIK između (+) i (-) enantiomera od približno 1,6-1,8.

Vezivanje racemičnog paliperidona za proteine plazme iznosi 74%.

Biotransformacija i eliminacija

Nedelju dana posle upotrebe jedne oralne doze od 1 mg ^{14}C -paliperidona sa trenutnim oslobađanjem, 59% doze se izluči urinom u neizmenjenom obliku, što govori da se paliperidon ne metabolizuje ekstenzivno u jetri. Približno 80% primenjene radioaktivne doze pronađeno je u urinu, a 11% u fecesu. *In vivo* su identifikovana četiri metabolička puta, od kojih ni na jedan ne otpada više od 6,5% doze: dealkilacija, hidroksilacija, dehidrogenacija i benzisoksazolno cepanje. Iako *in vitro* studije ukazuju na ulogu CYP2D6 i CYP3A4 u metabolizmu paliperidona, nema *in vivo* dokaza da ovi izoenzimi igraju značajnu ulogu u metabolizmu paliperidona. Analizama populacione farmakokinetike nisu pokazane nikakve primetne razlike u klirensu paliperidona posle davanja oralnog paliperidona između pacijenata koji dobro i koji loše metabolizuju supstrate CYP2D6. *In vitro* ispitivanja na mikrozomima humane jetre pokazala su da paliperidon ne inhibira bitno lekove koji se metabolizuju izoenzimima citohroma P450, uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5.

In vitro ispitivanja su pokazala da je paliperidon supstrat P-glikoproteina i u visokim koncentracijama slab inhibitor P-glikoproteina. Nema nikakvih podataka *in vivo* o ovome, pa se ne zna ni kakva je klinička relevantnost.

Injekcije paliperidonpalmitata dugog dejstva u poređenju sa oralnim paliperidonom sa produženim oslobađanjem

Lek Xeplion je osmišljen tako da oslobađa paliperidon tokom perioda od mesec dana, dok se oralni paliperidon sa produženim oslobađanjem daje jednom dnevno. Režim uvođenja leka Xeplion (150 mg/100 mg u deltoidni mišić 1. i 8. dana) osmišljen je za brzo postizanje stabilnih koncentracija paliperidona, bez dodatne primene peroralnih lekova.

Opšte uzev, ukupne koncentracije leka Xeplion u plazmi u početnom periodu bile su unutar granica izloženosti koje se postižu sa dozama od 6-12 mg oralnog oblika paliperidona sa produženim oslobađanjem. Primena početnog režima doziranja leka Xeplion omogućila je da pacijenti ostanu u ovom rasponu izloženosti koji se postiže sa dozama od 6-12 mg oralnog oblika paliperidona sa produženim oslobađanjem čak i na dan neposredno pred narednu injekciju kada su najniže koncentracije leka u krvi (8. dan i 36. dan). Zbog razlika u srednjem farmakokinetičkom profilu ova dva leka, treba biti oprezan kada se direktno porede njihova farmakokinetička svojstva.

Oštećenje funkcije jetre

Paliperidon se u jetri ne metabolizuje u velikoj meri. Iako lek Xeplion nije ispitivan na pacijentima sa oštećenjem funkcije jetre, nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem jetre. U jednoj studiji sa oralnim paliperidonom kod ispitanika sa umerenim oštećenjem jetre (*Child Pugh* klasa B), koncentracije slobodnog paliperidona u plazmi bile su slične kao kod zdravih ispitanika. Paliperidon nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Izlučivanje pojedinačne oralne doze paliperidona od 3 mg date u vidu tablete sa produženim oslobađanjem ispitivano je kod pacijenata sa različitim stepenima oštećenja bubrežne funkcije. Eliminacija paliperidona opadala je sa smanjenjem procenjenog klirensa kreatinina. Ukupni klirens paliperidona bio je smanjen za 32% kod blagog ($\text{CrCl} = 50$ do < 80 mL/min), 64% kod umerenog ($\text{CrCl} = 30$ do < 50 mL/min) i 71% kod teškog ($\text{CrCl} = 10$ to < 30 mL/min) oštećenja funkcije bubrega, što odgovara prosečnom povećanju izloženosti (PIK_{inf}) od 1,5 puta kod blagog, 2,6 puta kod umerenog i 4,8 puta kod teškog oštećenja funkcije bubrega, u poređenju sa zdravim ispitanicima. Na osnovu ograničenog broja podataka o leku Xeplion kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega i farmakokinetičkim simulacijama, preporučuje se smanjenje doze (videti odeljak 4.2).

Stariji pacijenti

Analize populacione farmakokinetike nisu pokazale dokaze o farmakokinetičkim razlikama povezanim sa starošću.

Indeks telesne mase (*Body mass index* – BMI)/ Telesna masa

Farmakokinetička ispitivanja sa paliperidonpalmitatom pokazala su nešto niže (10-20%) koncentracije paliperidona u plazmi gojaznih pacijenata u poređenju sa pacijentima normalne telesne mase (videti odeljak 4.2).

Rasa

Analize podataka populacione farmakokinetike dobijene iz studija sa oralnim paliperidonom nisu otkrile razlike koje bi se mogle pripisati rasi kada se radi o farmakokinetici paliperidona posle davanja leka Xeplion.

Pol

Nisu primećene klinički značajne razlike između muškaraca i žena.

Pušački status

Na osnovu *in vitro* ispitivanja u kojima su korišćeni enzimi humane jetre, paliperidon nije supstrat za CYP1A2; stoga pušenje ne bi trebalo da ima dejstva na farmakokinetiku paliperidona. Dejstvo pušenja na farmakokinetiku paliperidona nije ispitivano sa lekom Xeplion. Analize populacione farmakokinetike na osnovu podataka sa tabletama oralnog paliperidona sa produženim oslobađanjem pokazale su neznatno nižu izloženost pušača paliperidonu nego što je to slučaj sa nepušačima. Ova razlika se ne smatra klinički relevantnom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanja toksičnosti ponavljanih doza paliperidonpalmitata primenjenog intramuskularnom injekcijom (jednomesečna formulacija) i oralno datog paliperidona na pacovima i psima, pokazala su uglavnom farmakološka dejstva, kao što su sedacija i prolaktinom posredovana dejstva na mlečne žlezde i genitalije. Kod životinja tretiranih paliperidonpalmitatom javljala se inflamatorna reakcija na mestu primene intramuskularne injekcije. Povremeno je dolazilo do razvoja apscesa.

U ispitivanjima reprodukcije na pacovima sa oralnim risperidonom, koji se i kod pacova i kod ljudi ekstenzivno konvertuje u paliperidon, zabeležena su neželjena dejstva na porođajnu težinu i preživljavanje potomaka. Nisu zabeležene embriotoksičnost ili malformacije nakon intramuskularnog davanja paliperidonpalmitata skotnim ženkama pacova sve do najveće doze (160 mg/kg/dan) što odgovara izlaganju većem 4,1 puta od onoga koje se postiže sa maksimalnom dozom od 150 mg. Drugi dopaminski antagonisti, kada su davani skotnim životinjama, dovodili su do negativnih dejstava na učenje i razvoj motorike kod mladunaca.

Paliperidonpalmitat i paliperidon nisu bili genotoksični. U ispitivanjima karcinogenosti oralne primene risperidona na pacovima i miševima, zabeleženi su povećana učestalost adenoma hipofize (kod miševa), endokrinih adenoma pankreasa (kod pacova) i adenoma mlečnih žlezda (kod obe vrste). Kancerogeni potencijal intramuskularno ubrizganog paliperidonpalmitata procenjivan je na pacovima. Zabeleženo je statistički značajno povećanje adenokarcinoma mlečnih žlezda kod ženki pacova pri dozama od 10, 30 i 60 mg/kg/mesečno. Pacovi muškog pola pokazali su statistički značajno povećanje adenoma i karcinoma mlečnih žlezda pri dozama od 30 i 60 mg/kg/mesečno, što je nivo izloženosti veći 1,2 odnosno 2,2 puta od izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 150 mg. Ovi tumori mogu da budu povezani i sa produženim dopaminskim D2 antagonizmom i sa hiperprolaktinemijom. Relevantnost ovih tumorskih nalaza kod glodara u smislu rizika po ljude nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Polisorbat 20;
Makrogol 4000;
Limunska kiselina, monohidrat;
Dinatrijum-hidrogenfosfat, bezvodni;
Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat;
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH vrednosti);
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

75 mg

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric (kopolimer cikloolefina) sa 0,75 mL suspenzije, sa klipnim čepom, graničnikom i zatvaračem vrha (bromobutilna guma) sa sigurnosnom iglom tankih zidova, dimenzija 0,72 mm x 38,1 mm (22G 1½ inča) i sigurnosnom iglom tankih zidova dimenzija 0,64 mm x 25,4 mm (23G 1 inč).

100 mg

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric (kopolimer cikloolefina) sa 1 mL suspenzije, sa klipnim čepom, graničnikom i zatvaračem vrha (bromobutilna guma) sa jednom sigurnosnom iglom tankih zidova dimenzija 0,72 mm x 38,1 mm (22G 1½ inča) i sigurnosnom iglom tankih zidova dimenzija 0,64 mm x 25,4 mm (23G 1 inč).

150 mg

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric (kopolimer cikloolefina) sa 1,5 mL suspenzije, sa klipnim čepom, graničnikom i zatvaračem vrha (bromobutilna guma) sa jednom sigurnosnom iglom tankih zidova dimenzija 0,72 mm x 38,1 mm (22G 1½ inča) i sigurnosnom iglom tankih zidova dimenzija 0,64 mm x 25,4 mm (23G 1 inč).

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi plastični uložak sa sadržajem i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD, Omladinskih brigada 88B, Beograd-Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Xeplion, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem, 1 x (75 mg / 0,75 mL): 515-01-04593-22-001

Xeplion, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem, 1 x (100 mg / 1 mL): 515-01-04594-22-001

Xeplion, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem, 1 x (150 mg / 1,5 mL): 515-01-04595-22-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Xeplion, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem, 1 x (75 mg / 0,75 mL): 24.01.2013.

Xeplion, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem, 1 x (100 mg / 1 mL): 24.01.2013.

Xeplion, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem, 1 x (150 mg / 1,5 mL): 24.01.2013.

Datum poslednje obnove dozvole:

Xeplion, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem, 1 x (75 mg / 0,75 mL): 16.11.2023.

Xeplion, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem, 1 x (100 mg / 1 mL): 16.11.2023.

Xeplion, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem, 1 x (150 mg / 1,5 mL): 16.11.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2024.