

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xeplion 25 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním  
Xeplion 50 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním  
Xeplion 75 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním  
Xeplion 100 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním  
Xeplion 150 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### 25 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas 39 mg v 0,25 ml, což odpovídá paliperidonum 25 mg.

### 50 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas 78 mg v 0,5 ml, což odpovídá paliperidonum 50 mg.

### 75 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas 117 mg v 0,75 ml, což odpovídá paliperidonum 75 mg.

### 100 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas 156 mg v 1 ml, což odpovídá paliperidonum 100 mg.

### 150 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas 234 mg v 1,5 ml, což odpovídá paliperidonum 150 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním.

Suspenze má bílou až téměř bílou barvu. Suspenze je pH neutrální (přibližně 7,0).

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Xeplion je indikován k udržovací léčbě schizofrenie u dospělých pacientů stabilizovaných paliperidonem nebo risperidonem.

U vybraných dospělých pacientů se schizofrenií a předchozí citlivostí na perorální paliperidon nebo risperidon lze použít dlouhodobě působící injekční léčbu přípravkem Xeplion bez předchozí stabilizace perorální léčbou za předpokladu, že psychotické symptomy jsou mírné až středně závažné.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Léčbu přípravkem Xeplion se doporučuje zahájit dávkou 150 mg 1. den a 100 mg o týden později (8. den). Kvůli rychlejšímu dosažení terapeutických koncentrací se obě dávky aplikují do deltového svalu (viz bod 5.2). Třetí dávka má být podána měsíc po druhé zahajovací dávce. Doporučená měsíční udržovací dávka je 75 mg. Na základě individuální snášenlivosti a/nebo účinnosti může být u některých pacientů výhodnější použít vyšší či nižší dávku v rámci doporučeného rozmezí 25 až 150 mg. Pacienti s nadváhou nebo obézní pacienti mohou vyžadovat dávky na horní hranici rozsahu (viz bod 5.2). Po podání druhé zahajovací dávky lze měsíční udržovací dávky podávat buď do deltového nebo hýžděového svalu.

Úpravy udržovací dávky lze provádět měsíčně. Při provádění úprav je nutno vzít v úvahu prodloužené uvolňování přípravku Xeplion (viz bod 5.2), protože úplný účinek udržovacích dávek se může projevit až za několik měsíců.

#### *Přechod z perorálního paliperidonu s prodlouženým uvolňováním nebo perorálního risperidonu na Xeplion*

Léčbu přípravkem Xeplion je nutno zahájit podle popisu uvedeného na začátku bodu 4.2 výše. Během měsíční udržovací léčby přípravkem Xeplion mohou pacienti, kteří byli dříve stabilizováni různými dávkami paliperidonu v tabletách s prodlouženým uvolňováním, dosáhnout podobné ustálené úrovně expozice paliperidonu během udržovací léčby měsíčními dávkami injekčně podávaného přípravku. Udržovací dávky přípravku Xeplion potřebné k dosažení podobné ustálené úrovně expozice jsou uvedeny následovně:

<b>Dávky tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním a dávky přípravku Xeplion potřebné k dosažení podobné expozice paliperidonu v rovnovážném stavu během udržovací léčby</b>	
<b>Předchozí dávka tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním</b>	<b>Injekce přípravku Xeplion</b>
3 mg denně	25-50 mg měsíčně
6 mg denně	75 mg měsíčně
9 mg denně	100 mg měsíčně
12 mg denně	150 mg měsíčně

Předchozí podávání perorálního paliperidonu nebo perorálního risperidonu lze ukončit v době zahájení léčby přípravkem Xeplion. Pro některé pacienty může být přínosné postupné vysazování. Někteří pacienti, kteří přecházejí z vyšších dávek perorálního paliperidonu (např. 9 – 12 mg denně) na injekce přípravku Xeplion podávané do gluetálního svalu, mohou mít během prvních 6 měsíců po převedení nižší plazmatickou expozici. Je možné proto alternativně uvažovat o podávání injekcí do deltového svalu po dobu prvních 6 měsíců.

#### *Přechod z injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem na Xeplion*

Při přechodu z injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem zahajte léčbu přípravkem Xeplion v termínu dalšího plánovaného injekčního podání. Xeplion se poté podává v měsíčních intervalech. Úvodní režim jednotýdenního dávkování včetně nitrosvalových injekcí (den 1 a den 8), který je popsán na začátku bodu 4.2 výše, se nepožaduje. Pacienti, kteří byli dříve stabilizováni různými dávkami injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem, mohou dosáhnout podobné ustálené úrovně expozice paliperidonu během udržovací léčby měsíčními dávkami přípravku Xeplion podle následující tabulky:

<b>Dávky injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem a dávky přípravku Xeplion potřebné k dosažení podobné expozice paliperidonu v rovnovážném stavu</b>	
Původní dávka injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem	Injekce přípravku Xeplion
25 mg každé 2 týdny	50 mg měsíčně
37,5 mg každé 2 týdny	75 mg měsíčně
50 mg každé 2 týdny	100 mg měsíčně

Ukončení léčby antipsychotikem je nutno provést v souladu s jeho souhrnem údajů o přípravku. Při ukončení podávání přípravku Xeplion je nutno vzít v úvahu jeho prodloužené uvolňování. Doporučuje se pravidelně vyhodnocovat potřebu dalšího používání stávajícího léčiva k léčbě extrapyramidových poruch (EPS).

### Zmeškané dávky

#### *Prevence zmeškání dávek*

Druhou zahajovací dávku přípravku Xeplion se doporučuje podat jeden týden po první dávce. Aby nedošlo ke zmeškání dávky, lze pacientům aplikovat druhou dávku 4 dny před nebo po uplynutí jednoho týdne (8. den). Podobně se třetí a každé další injekční podání po dokončení zahajovacího režimu doporučuje provádět v měsíčních intervalech. Jako prevenci zmeškání měsíční dávky lze pacientům podat dávku 7 dnů před nebo po pravidelném měsíčním termínu.

Pokud se zmešká stanovený termín druhého injekčního podání přípravku Xeplion (den  $8 \pm 4$  dny), doporučený postup opakovaného zahájení závisí na době, která uplynula od prvního injekčního podání přípravku pacientovi.

#### *Zmeškaná druhá zahajovací dávka (< 4 týdny od prvního injekčního podání)*

Pokud od prvního injekčního podání uplynuly méně než 4 týdny, je nutné pacientovi co nejdříve aplikovat druhou injekční dávku 100 mg přípravku do deltového svalu. Třetí dávka 75 mg přípravku Xeplion musí být pacientovi podána do deltového nebo hýžd'ového svalu 5 týdnů po prvním injekčním podání (bez ohledu na termín podání druhé dávky). Poté je třeba dodržovat běžný pravidelný měsíční cyklus podávání do deltového nebo hýžd'ového svalu s dávkou v rozmezí 25 mg až 150 mg podle pacientovy individuální snášenlivosti a/nebo účinnosti.

#### *Zmeškaná druhá zahajovací dávka (4 - 7 týdnů od prvního injekčního podání)*

Pokud od prvního injekčního podání přípravku Xeplion uplynulo 4 až 7 týdnů, pokračujte v dávkování dvěma injekcemi po 100 mg, a to následujícím způsobem:

1. co nejdříve aplikovat injekci do deltového svalu,
2. další injekce do deltového svalu o týden později,
3. pokračování běžného měsíčního cyklu podávání do deltového nebo hýžd'ového svalu s dávkou v rozmezí 25 mg až 150 mg podle pacientovy individuální snášenlivosti a/nebo účinnosti.

#### *Zmeškaná druhá zahajovací dávka (> 7 týdnů od prvního injekčního podání)*

Pokud od prvního injekčního podání přípravku Xeplion uplynulo více než 7 týdnů, zahajte dávkování, jak bylo popsáno pro výchozí doporučené zahájení podávání přípravku Xeplion výše.

#### *Zmeškaná měsíční udržovací dávka (1 měsíc až 6 týdnů)*

Po zahájení se pro Xeplion doporučuje injekční cyklus v délce jednoho měsíce. Pokud od posledního injekčního podání uplynulo méně než 6 týdnů, je nutno co nejdříve podat předchozí stabilizovanou dávku. Další injekce budou následovat v měsíčních intervalech.

### *Zmeškaná měsíční udržovací dávka (> 6 týdnů až 6 měsíců)*

Pokud od posledního injekčního podání přípravku Xeplion uplynulo více než 6 týdnů, doporučuje se následující:

#### *Pacienti stabilizovaní dávkami 25 až 100 mg*

1. co nejdříve aplikovat injekci do deltového svalu se stejnou dávkou, na kterou byl pacient stabilizován,
2. další injekce do deltového svalu (stejná dávka) o týden později (8. den),
3. pokračování běžného měsíčního cyklu podávání do deltového nebo hýžd'ového svalu s dávkou v rozmezí 25 mg až 150 mg podle pacientovy individuální snášenlivosti a/nebo účinnosti.

#### *Pacienti stabilizovaní dávkou 150 mg*

1. co nejdříve aplikovat injekci s dávkou 100 mg do deltového svalu,
2. další injekce s dávkou 100 mg do deltového svalu o týden později (8. den),
3. pokračování běžného měsíčního cyklu podávání do deltového nebo hýžd'ového svalu s dávkou v rozmezí 25 mg až 150 mg podle pacientovy individuální snášenlivosti a/nebo účinnosti.

### *Zmeškaná měsíční udržovací dávka (> 6 měsíců)*

Pokud od posledního injekčního podání přípravku Xeplion uplynulo více než 6 měsíců, zahajte dávkování, jak bylo popsáno pro výchozí doporučené zahájení podávání přípravku Xeplion výše.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

Účinnost a bezpečnost u starších pacientů ve věku > 65 let nebyly stanoveny.

Obecně je doporučeno dávkování přípravku Xeplion u starších pacientů s normální funkcí ledvin stejné jako u mladších dospělých pacientů s normální funkcí ledvin. Vzhledem k tomu, že u starších pacientů může být funkce ledvin snížena, může být nezbytná úprava dávkování (viz bod *Porucha funkce ledvin* níže, ve kterém naleznete doporučení pro dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin).

#### *Porucha funkce ledvin*

Xeplion nebyl systematicky studován u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\geq 50$  až  $< 80$  ml/min) se doporučuje zahájit léčbu přípravkem Xeplion dávkou 100 mg a o týden později aplikovat dávku 75 mg. Obě aplikace se provádějí do deltového svalu. Doporučená měsíční udržovací dávka je 50 mg. Přípustné rozmezí je 25 až 100 mg podle snášenlivosti a/nebo účinnosti u pacienta.

Xeplion se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $< 50$  ml/min) (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce jater*

Na základě zkušeností s perorálně podávaným paliperidonem není u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater nutná úprava dávkování. Vzhledem k tomu, že účinky paliperidonu nebyly studovány u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, doporučuje se u těchto pacientů zvýšená opatrnost (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Xeplion u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Xeplion je určen pouze k intramuskulární aplikaci. Nesmí se podávat žádnou jinou cestou. Přípravek je nutno vstříkovat pomalu a hluboko do deltového nebo hýžd'ového svalu. Každou injekci musí

podávat zdravotnický pracovník. Podání musí proběhnout ve formě jediné injekce. Dávku nepodávejte v dělených injekcích.

Úvodní dávky podávané 1. a 8. den musejí být aplikovány do deltového svalu, aby se rychle dosáhlo terapeutických koncentrací (viz bod 5.2). Po podání druhé zahajovací dávky lze měsíční udržovací dávky podávat buď do deltového nebo hýžd'ového svalu. Přejít od aplikace do hýžd'ového svalu k aplikaci do deltového svalu (a naopak) je třeba zvážit v případě bolesti v místě vpichu, pokud není diskomfort v místě aplikace dobře tolerován (viz bod 4.8). Rovněž se doporučuje střídat levou a pravou stranu (viz níže).

Instrukce týkající se používání přípravku Xeplion a zacházení s ním viz příbalová informace (informace určená pro zdravotnické pracovníky).

#### *Podání do deltového svalu*

Doporučená velikost jehly pro zahajovací a udržovací podávání přípravku Xeplion do deltového svalu se určuje podle tělesné hmotnosti pacienta. U pacientů s tělesnou hmotností  $\geq 90$  kg se doporučuje jehla velikosti 1½ palce, 22G (38,1 mm x 0,72 mm). Pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 90 kg se doporučuje jehla s rozměry 1 palec, 23G (25,4 mm x 0,64 mm). Injekce do deltových svalů se musejí podávat střídavě do obou deltových svalů.

#### *Podání do hýžd'ového svalu*

Doporučená velikost jehly pro udržovací podání přípravku Xeplion do hýžd'ového svalu je 1½ palce, 22G (38,1 mm x 0,72 mm). Přípravek se musí podávat do zevní horní oblasti hýždě. Injekce do hýžd'ových svalů se musejí podávat střídavě do obou hýžd'ových svalů.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku, risperidon nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Použití u pacientů ve stavu akutní agitovanosti nebo těžké psychózy

Xeplion se nesmí používat při ošetřování pacientů ve stavu akutní agitovanosti nebo těžké psychózy, kdy je okamžitě nutno dostat příznaky pod kontrolu.

#### Interval QT

Je-li paliperidon předepisován pacientům se známým kardiovaskulárním onemocněním nebo s rodinnou anamnézou prodloužení intervalu QT a současně s jinými léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují interval QT, je nezbytná zvýšená opatrnost.

#### Neuroleptický maligní syndrom

Při užívání paliperidonu byly hlášeny případy neuroleptického maligního syndromu (NMS) charakterizovaného hypertermií, svalovou rigiditou, autonomní nestabilitou, poruchou vědomí a zvýšením sérové hladiny kreatinfosfokinázy. Další klinické příznaky mohou zahrnovat myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní selhání ledvin. Pokud se u pacienta objeví známky nebo příznaky NMS musí se léčba paliperidonem ukončit.

#### Tardivní dyskineze/extrapyramidové symptomy

Léčivé přípravky s vlastnostmi antagonistů dopaminových receptorů jsou spojovány s indukcí tardivní dyskineze charakterizované rytmickými mimovolnými pohyby především jazyka a/nebo obličeje. Jestliže se objeví známky a příznaky tardivní dyskineze, musí se zvážit vysazení všech antipsychotik včetně paliperidonu.

U pacientů léčených současně jak psychostimulancií (např. methylfenidátem), tak paliperidonem se doporučuje opatrnost, protože při úpravě dávky jednoho nebo obou léčiv by se mohly objevit extrapyramidové příznaky. Při ukončení léčby stimulancií se doporučuje postupné snížení dávky (viz bod 4.5).

#### Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza

U přípravku Xeplion byly hlášeny případy leukopenie, neutropenie a agranulocytózy. Agranulocytóza byla během postmarketingového sledování hlášena velmi vzácně (< 1/10 000 pacientů). Pacienti s anamnézou klinicky významného nízkého počtu bílých krvinek nebo leukopenie/neutropenie vyvolané léčivými přípravky je nutno během počátečních měsíců léčby monitorovat a zvážit ukončení léčby přípravkem Xeplion při prvních známkách klinicky významného poklesu počtu bílých krvinek při nepřítomnosti jeho jiných možných zdrojů. U pacientů s klinicky významnou neutropenií je nutno důkladně monitorovat horečku nebo jiné známky a příznaky infekce, a pokud se takové příznaky objeví, okamžitě je léčit. U pacientů s těžkou neutropenií (absolutní počet neutrofilů <  $1 \times 10^9/l$ ) je nutno léčbu přípravkem Xeplion ukončit a sledovat počet bílých krvinek do návratu k normálu.

#### Hypersenzitivní reakce

U pacientů, kteří dříve tolerovali perorální risperidon nebo perorální paliperidon, byly během postmarketingového sledování vzácně hlášeny anafylaktické reakce (viz body 4.1 a 4.8).

Pokud dojde k hypersenzitivní reakci, přerušete používání přípravku Xeplion, zahajte obecná podpůrná opatření dle klinického stavu a monitorujte pacienta, dokud známky a příznaky neodezní (viz bod 4.3 a 4.8).

#### Hyperglykemie a diabetes mellitus

Během léčby paliperidonem byly hlášeny hyperglykemie, diabetes mellitus a zhoršení již existujícího diabetu včetně diabetického kómatu a ketoacidózy. Doporučuje se klinické monitorování podle používaných pokynů pro léčbu antipsychotiky. U pacientů léčených přípravkem Xeplion, je nutno monitorovat příznaky hyperglykemie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a u pacientů s diabetes mellitus je nutno pravidelně monitorovat zhoršení glukózové kontroly.

#### Zvyšování tělesné hmotnosti

Při používání přípravku Xeplion bylo hlášeno významné zvyšování tělesné hmotnosti. Tělesnou hmotnost je nutno pravidelně kontrolovat.

#### Použití u pacientů s prolaktin-dependentními nádory

Studie tkáňových kultur naznačují, že prolaktin může stimulovat buněčný růst nádorů prsu u člověka. Ačkoliv při klinických a epidemiologických hodnoceních nebyla dosud prokázána žádná jasná spojitost s podáváním antipsychotik, doporučuje se u pacientů s příslušnou anamnézou opatrnost. Paliperidon se musí podávat pacientům s možným prolaktin-dependentním nádorovým onemocněním s opatrností.

#### Ortostatická hypotenze

U některých pacientů může paliperidon vyvolat ortostatickou hypotenzi vzhledem ke své schopnosti blokovat alfa receptory.

Na základě souhrnných údajů ze tří placebem kontrolovaných šestitýdenních hodnocení s fixní dávkou perorálně podávaných tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním (3, 6, 9 a 12 mg) byla ortostatická hypotenze hlášena u 2,5 % pacientů léčených perorálně podávaným paliperidonem ve srovnání s 0,8 % u pacientů s placebem. U pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním (např. srdečním selháním, infarktem myokardu nebo ischemickou chorobou, poruchami přenosu),

cerebrovaskulárním onemocněním nebo při stavech, které pacienty predisponují k hypotenzi (např. při dehydrataci a hypovolemii), se musí Xeplion podávat s opatrností.

### Epileptické záchvaty

Xeplion se musí podávat opatrně u pacientů s epileptickými záchvaty v anamnéze nebo při jiných stavech, kdy je potenciálně snížen křečový práh.

### Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin jsou zvýšeny plazmatické koncentrace paliperidonu, a proto je u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin doporučena úprava dávkování. Xeplion se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min) (viz body 4.2 a 5.2).

### Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) nejsou údaje k dispozici. Při podávání paliperidonu těmto pacientům se doporučuje zvýšená opatrnost.

### Starší pacienti s demencí

Xeplion nebyl hodnocen u starších pacientů s demencí. U starších pacientů s demencí a rizikovými faktory cévní mozkové příhody je nutno používat Xeplion s opatrností.

Zkušenost s risperidonem uvedená dále se považuje za platnou i pro paliperidon.

### *Celková mortalita*

Při metaanalýze 17 kontrolovaných klinických hodnocení u starších pacientů s demencí, kteří byli léčeni jinými atypickými antipsychotiky včetně risperidonu, aripiprazolu, olanzapinu a kvetiapinu, bylo ve srovnání s placebem zvýšeno riziko mortality. U pacientů léčených risperidonem byla mortalita 4 % ve srovnání s 3,1 % u pacientů, kteří užívali placebo.

### *Cerebrovaskulární nežádoucí účinky*

Při randomizovaných placebem kontrolovaných klinických hodnoceních některých atypických antipsychotik včetně risperidonu, aripiprazolu a olanzapinu bylo u populace s demencí pozorováno přibližně trojnásobné zvýšení rizika cerebrovaskulárních nežádoucích účinků. Mechanismus zvýšení tohoto rizika není znám.

### Parkinsonova choroba a demence s Lewyho tělísky

Při předepisování přípravku Xeplion pacientům s Parkinsonovou chorobou nebo demencí s Lewyho tělísky (DLB) musí lékaři posoudit riziko proti přínosu, protože u obou skupin může být zvýšeno riziko neuroleptického maligního syndromu a zvýšena citlivost vůči antipsychotikům. Takto zvýšená citlivost se může kromě extrapyramidových příznaků projevovat zmateností, otupělostí, posturální nestabilitou s častými pády.

### Priapismus

U antipsychotik (včetně risperidonu) s alfa-adrenergními blokujícími účinky byla hlášena indukce priapismu. Během post-marketingového sledování byl priapismus hlášen rovněž u perorálně užívaného paliperidonu, který je aktivním metabolitem risperidonu. Pacienty je nutno informovat, aby v případě priapismu, který nevyrazil během 4 hodin, vyhledali okamžitě lékařskou pomoc.



## Regulace tělesné teploty

Antipsychotickým léčivým přípravkům je přisuzováno narušení schopnosti organismu snižovat teplotu tělesného jádra. Při předepisování přípravku Xeplion musí být věnována odpovídající pozornost pacientům vystaveným podmínkám, které mohou přispívat ke zvýšení teploty tělesného jádra, např. namáhavému cvičení, vystavení vlivu extrémní teploty, současnému užívání léčivých přípravků s anticholinergním účinkem nebo dehydratovaným pacientům.

## Žilní trombembolie

U antipsychotik byly hlášeny případy žilní trombembolie (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky se často objevují získané rizikové faktory pro VTE, je nutno před zahájením léčby přípravkem Xeplion a během léčby tímto přípravkem identifikovat všechny možné rizikové faktory VTE a přijmout preventivní opatření.

## Antiemetický účinek

V předklinických studiích s paliperidonem byl pozorován antiemetický účinek. Pokud se tento účinek vyskytne u člověka, může maskovat příznaky a projevy předávkování některými léčivými přípravky nebo stavy, jako je střevní neprůchodnost, Reyův syndrom a mozkový nádor.

## Podání

Dbajte, aby nedošlo k nechtěnému vstříknutí přípravku Xeplion do krevní cévy.

## Peroperační syndrom plovoucí duhovky

U pacientů léčených přípravky s alfa 1a-adrenergním antagonistickým účinkem, jako je např. Xeplion (viz bod 4.8), byl pozorován během operací katarakty peroperační syndrom plovoucí duhovky (intaroperative floppy iris syndrome = IFIS).

IFIS může zvýšit riziko očních komplikací v průběhu a po operaci. Před operací by měl být oční chirurg informován o užívání léčivých přípravků s alfa 1a-adrenergním antagonistickým účinkem v současnosti anebo v minulosti. Potenciální přínos ukončení léčby alfa1-blokátorem před operací katarakty nebyl stanoven a musí být porovnán s rizikem ukončení léčby antipsychotiky.

## Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Opatrnost se doporučuje při předepisování přípravku Xeplion současně s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, např. antiarytmiky třídy IA (např. chinidin, disopyramid) a antiarytmiky třídy III (např. amiodaron, sotalol), některými antihistaminiky, některými jinými antipsychotiky a některými antimalariky (např. meflochin). Tento seznam je informativní a není úplný.

## Možný účinek přípravku Xeplion na jiné léčivé přípravky

Nepředpokládá se, že by paliperidon vyvolával klinicky důležité farmakokinetické interakce s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány izoenzymy cytochromu P-450.

Vzhledem k primárním účinkům paliperidonu na centrální nervový systém (CNS) (viz bod 4.8) se musí Xeplion předepisovat s opatrností v kombinaci s jinými centrálně působícími léčivými přípravky, např. anxiolytiky, většinou antipsychotik, hypnotiky, opiáty atd. nebo alkoholem.

Paliperidon může antagonizovat účinky levodopy a jiných dopaminových agonistů. Pokud je tato kombinace považována za nezbytnou, především v pozdním stadiu Parkinsonovy choroby, musí se předepisovat nejnižší účinné dávky u každé jednotlivé léčby.

Vzhledem k možnosti indukce ortostatické hypotenze (viz bod 4.4) může být při podávání přípravku Xeplion spolu s léčivými látkami, které mají tento potenciál, např. jinými antipsychotiky, tricyklickými antidepresivy, pozorován aditivní účinek.

Opatrnost se doporučuje při podávání paliperidonu v kombinaci s jinými léčivými přípravky, o kterých je známo, že snižují křečový práh (např. fenothiaziny nebo butyrofenony, tricyklickými antidepresivy nebo SSRI, tramadolem, meflochinem atd.).

Současné perorální podávání tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním v ustáleném stavu (12 mg jednou denně) s tabletami heminatium-valproátu s prodlouženým uvolňováním (500 mg až 2 000 mg jednou denně) neprokázalo vliv na farmakokinetiku valproátu v ustáleném stavu.

Studie interakcí mezi přípravkem Xeplion a lithiem nebyly provedeny. Výskyt farmakokinetické interakce však není pravděpodobný.

#### Možný účinek jiných léčivých přípravků na Xeplion

Studie *in vitro* naznačují, že CYP2D6 a CYP3A4 mohou zasahovat v minimálním rozsahu do metabolismu paliperidonu, neexistují však *in vitro* ani *in vivo* náznaky, při kterých by tyto izoenzymy hrály významnou roli v metabolismu paliperidonu. Současné perorální podávání paliperidonu s paroxetinem, silným inhibitorem CYP2D6, nevykázalo žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku paliperidonu.

Společné perorální podávání paliperidonu s prodlouženým uvolňováním jednou denně s karbamazepinem 200 mg dvakrát denně způsobilo pokles průměrné hodnoty  $C_{max}$  v rovnovážném stavu a AUC paliperidonu přibližně o 37 %. Tento pokles je do velké míry způsoben 35% vzestupem renální clearance paliperidonu, pravděpodobně v důsledku indukce renálního P-gp karbamazepinem. Malý pokles množství nezměněné léčivé látky vyloučené močí naznačuje, že během společného podávání s karbamazepinem došlo pouze k malému ovlivnění metabolismu prostřednictvím CYP nebo biologické dostupnosti paliperidonu. Větší pokles koncentrací paliperidonu v plazmě by se mohl objevit s vyššími dávkami karbamazepinu. Při zahájení léčby karbamazepinem je nutno přehodnotit dávkování přípravku Xeplion a je-li to nutné, zvýšit dávku. Naopak, při ukončení podávání karbamazepinu je nutno přehodnotit dávkování přípravku Xeplion a dávku případně snížit.

Společné perorální podání jedné dávky paliperidonu tablet s prodlouženým uvolňováním 12 mg s tabletami heminatium-valproátu s prodlouženým uvolňováním (dvě 500mg tablety jednou denně) způsobilo zvýšení hodnot  $C_{max}$  a AUC paliperidonu přibližně o 50 %, pravděpodobně v důsledku zvýšené perorální absorpce. Vzhledem k tomu, že nebyl pozorován účinek na systémovou clearance, neočekává se klinicky významná interakce mezi tabletami heminatium-valproátu s prodlouženým uvolňováním a nitrosvalovým injekčním podáním přípravku Xeplion. Tato interakce nebyla u přípravku Xeplion studována.

#### Současné podávání přípravku Xeplion s risperidonem nebo perorálním paliperidonem

Protože je paliperidon hlavní aktivní metabolit risperidonu, vyžaduje dlouhodobé současné podávání přípravku Xeplion s risperidonem nebo perorálním paliperidonem opatrnost. Údaje o bezpečnosti týkající se současného podávání přípravku Xeplion s dalšími antipsychotiky jsou omezené.

#### Současné podávání přípravku Xeplion s psychostimulancii

Kombinované užívání psychostimulancií (např. methylfenidátu) s paliperidonem může při úpravě dávků jednoho nebo obou léčiv vést k extrapyramidovým příznakům (viz bod 4.4).

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

O užívání paliperidonu v průběhu těhotenství nejsou k dispozici dostatečné údaje. Nitrosvalově podávaný paliperidon-palmitát a perorálně podávaný paliperidon nebyly při studiích na zvířatech teratogenní, ale byly pozorovány jiné typy reprodukční toxicity (viz bod 5.3). U novorozenců, kteří byli vystaveni paliperidonu během třetího trimestru těhotenství, existuje riziko výskytu nežádoucích účinků zahrnujících extrapyramidové a/nebo abstinenční příznaky, které se mohou po porodu lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, dechové tísně nebo potíží při kojení. Novorozenci proto musejí být pečlivě sledováni. Xeplion se nesmí podávat během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné.

### Kojení

Paliperidon je vylučován do mateřského mléka v takové míře, že při podávání terapeutických dávek kojícím matkám je účinek na kojence pravděpodobný. Xeplion se proto nemá při kojení používat.

### Fertilita

Při neklinických studiích nebyly pozorovány žádné relevantní účinky.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Paliperidon může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje vzhledem k možnému vlivu na nervový systém a zrak, jako je například sedace, somnolence, synkopa, rozmazané vidění (viz bod 4.8). Z tohoto důvodu je nutné pacientům doporučit, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud nebude známa jejich individuální citlivost na Xeplion.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických hodnoceních byly insomnie, bolest hlavy, anxieta, infekce horních cest dýchacích, reakce v místě vpichu, parkinsonismus, zvýšení tělesné hmotnosti, akatizie, agitovanost, sedace/somnolence, nauzea, zácpa, závrať, muskuloskeletální bolest, tachykardie, tremor, bolest břicha, zvracení, průjem, únava a dystonie. Závislost na dávce vykazovala z výše uvedených nežádoucích účinků akatizie a sedace/somnolence.

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Dále jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky, které byly hlášeny u paliperidonu, podle frekvence stanovené na základě klinických hodnocení s paliperidon-palmitátem. Používají se následující označení a četnosti: *velmi časté* ( $\geq 1/10$ ); *časté* ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); *méně časté* ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); *vzácné* ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); *velmi vzácné* ( $< 1/10\ 000$ ); a *není známo* (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky				
	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
<b>Infekce a infestace</b>		infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, chřipka	pneumonie, bronchitida, infekce dýchacích cest, sinusitida, cystitida, infekce ucha, tonsilitida, onychomykóza, celulitida, subkutánní absces	infekce oka, akrodermatitida	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			snížení počtu bílých krvinek, anemie	neutropenie, trombocytopenie, zvýšení počtu eosinofilů	agranulocytóza
<b>Poruchy imunitního systému</b>			hypersenzitivita		anafylaktická reakce
<b>Endokrinní poruchy</b>		hyperprolaktinemie <sup>b</sup>		neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu, přítomnost glukózy v moči	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		hyperglykemie, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti, snížení chuti k jídlu	diabetes mellitus <sup>d</sup> , hyperinsulinemie, zvýšení chuti k jídlu, anorexie, zvýšení hladiny triglyceridů v krvi, zvýšení hladiny cholesterolu v krvi	diabetická ketoacidóza, hypoglykemie, polydipsie	intoxikace vodou
<b>Psychiatrické poruchy</b>	insomnie <sup>c</sup>	agitovanost, deprese, úzkost	poruchy spánku, mánie, snížení libida, nervozita, noční můry	katatonie, stav zmatenosti, somnambulismus, otupělost, anorgasmie	porucha příjmu potravy spojená se spánkem (SRED)
<b>Poruchy nervového systému</b>		parkinsonismus <sup>c</sup> , akatize <sup>c</sup> , sedace/somnolence, dystonie <sup>c</sup> , závrať, dyskineze <sup>c</sup> , tremor, bolest hlavy	tardivní dyskineze, synkopa, psychomotorická hyperaktivita, posturální závrať, porucha pozornosti, dysartrie, dysgeuzie, hypestezie, parestezie	neuroleptický maligní syndrom, cerebrální ischemie, neodpovídání na podněty, ztráta vědomí, porucha vědomí, konvulze <sup>e</sup> , porucha rovnováhy, abnormální koordinace, titubace hlavy	diabetické kóma
<b>Poruchy oka</b>			rozmazané vidění, zánět spojivek, suché oko	glaukom, porucha hybnosti očí, protáčení očí, fotofobie, zvýšení tvorby slz, překrvení oka	syndrom plovoucí duhovky (peroperační)
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			vertigo, tinitus, bolest ucha		

<b>Srdeční poruchy</b>		tachykardie	atrioventrikulární blokáda, poruchy kondukce, prodloužení QT na EKG, syndrom posturální ortostatické tachykardie, bradykardie, abnormální EKG, palpítace	atriální fibrilace, sinusová arytmie	
<b>Cévní poruchy</b>		hypertenze	hypotenze, ortostatická hypotenze	plicní embolie, žilní trombóza, návaly	ischemie
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		kašel, kongesce nosní sliznice	dyspnoe, faryngolaryngeální bolest, epistaxe	syndrom spánkové apnoe, plicní kongesce, kongesce dýchacích cest, šelesty, sípání	hyperventilace, aspirační pneumonie, dysfonie
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		bolest břicha, zvracení, nauzea, zácpa, průjem, dyspepsie, bolest zubů	břišní diskomfort, gastroenteritida, dysfagie, sucho v ústech, flatulence	pankreatitida, obstrukce střeva, otok jazyka, inkontinence stolice, fekalom, cheilitida	ileus
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		zvýšení transamináz	zvýšení gamaglutamyl-transferázy, zvýšení hladin jaterních enzymů		žloutenka
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>			kopřivka, pruritus, vyrážka, alopecie, ekzém, suchá kůže, erytém, akné	poléková vyrážka, hyperkeratóza, seboroická dermatitida, lupy	Stevensův-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza, angioedém, změna zbarvení pokožky
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>		muskuloskeletální bolest, bolest zad, artralgie	zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, svalové spasmy, ztuhlost kloubů, svalová slabost	rhabdomyolýza, otok kloubů,	abnormální držení těla
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			inkontinence moči, polakisurie, dysurie	retence moči	
<b>Stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím</b>					syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>		amenorea	erektilní dysfunkce, porucha ejakulace, porucha menstruace, gynekomastie, galaktorea, sexuální dysfunkce, bolest prsů	priapismus, prsní diskomfort, pocit plnosti prsů, zvětšení prsů, vaginální výtok	

<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		pyrexie, astenie, únava, reakce v místě injekce	otok obličeje, otok <sup>c</sup> , zvýšení tělesné teploty, abnormální chůze, bolest na hrudi, hrudní diskomfort, malátnost, indurace	hypotermie, zimnice, žízeň, abstinenční příznaky, absces v místě injekce, celulitida, cysta v místě injekce, hematoma v místě injekce	snížení tělesné teploty, nekróza v místě injekce, vřed v místě injekce
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>			pád		

- <sup>a</sup> Četnost nežádoucích účinků je označena jako „není známo“, protože nebyly pozorovány v klinických studiích u paliperidon-palmitátu. Byly odvozeny buď ze spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh a četnost nebylo možné stanovit, nebo byly odvozeny z údajů z klinických studií s risperidonem (jakékoli lékové formy) nebo perorálním paliperidonem a/nebo hlášení po uvedení přípravku na trh.
- <sup>b</sup> Viz „Hyperprolaktinemie“ níže.
- <sup>c</sup> Viz „Extrapyramidové příznaky“ níže.
- <sup>d</sup> V placebem kontrolovaných studiích byl u pacientů léčených přípravkem Xeplion hlášen diabetes mellitus u 0,32 % pacientů, oproti 0,39 % ve skupině s placebem. Celková incidence ze všech klinických studií u všech pacientů léčených přípravkem Xeplion byla 0,65 %.
- <sup>e</sup> **Insomnie zahrnuje:** problémy s usínáním, střední insomnie; **Konvulze zahrnují:** konvulze typu grand mal; **Otok zahrnuje:** celkový otok, periferní otok, hydrostatický intersticiální edém; **Menstruační obtíže zahrnují:** opoždění menstruace, nepravidelnou menstruaci, oligomenorheu.

### Nežádoucí účinky pozorované u lékových forem s risperidonem

Paliperidon je aktivním metabolitem risperidonu, proto se profily nežádoucích účinků obou látek (včetně perorálních a injekčních lékových forem) prolínají.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Anafylaktické reakce*

Vzácně byly zaznamenány případy anafylaktické reakce po injekci přípravku Xeplion, které byly hlášeny během postmarketingových zkušeností u pacientů, kteří dříve tolerovali perorální risperidon nebo perorální paliperidon (viz bod 4.4).

#### *Reakce v místě vpichu*

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem souvisejícím s místem vpichu byla bolest. Většina těchto účinků byla hlášena jako mírné až střední závažnosti. Hodnocení bolesti v místě vpichu u pacientů prováděné pomocí vizuální analogové škály vykazovalo tendenci poklesu četnosti a intenzity bolesti v čase ve všech hodnoceních s přípravkem Xeplion fáze 2 a 3. Injekce do deltového svalu byly vnímány jako mírně bolestivější než injekce podávané do hýžděového svalu. Ostatní reakce v místě vpichu měly většinou mírnou intenzitu a zahrnovaly induraci (časté), svědění (méně časté) a tvorbu uzlíků (vzácné).

#### *Extrapyramidové příznaky (EPS)*

EPS zahrnuje souhrnnou analýzu z následujících termínů: parkinsonismus (zahrnuje hypersekreci slin, muskuloskeletální ztuhlost, parkinsonismus, slinění, rigiditu „ozubeného kola“, bradykinezi, hypokinezi, ztuhlost obličeje, svalové napětí, akinezi, ztuhlost šíje, svalovou rigiditu, parkinsonickou chůzi, abnormální glabellární reflex, parkinsonický klidový tremor); akatizie (zahrnuje akatizii, neklid, hyperkinezi a syndrom neklidných nohou); dyskineze (dyskineze, svalové záškuby, choreoatetóza, atetóza a myoklonus); dystonie (zahrnuje dystonii, hypertonii, tortikolis, mimovolní svalové stahy, svalové kontraktury, blefarospasmus, okulogyrní krizi, paralýzu jazyka, spasmus tváře, laryngospasmus, myotonii, opistotonus, orofaryngeální spasmus, pleurotonus, spasmus jazyka a trismus) a tremor. Je nutno si uvědomit, že bylo zahrnuto širší spektrum příznaků, které nemusejí mít nutně extrapyramidový původ.

### *Zvýšení tělesné hmotnosti*

V třináctidenním hodnocení zahrnujícím úvodní dávkování 150 mg část pacientů s abnormálním zvýšením tělesné hmotnosti  $\geq 7\%$  vykazala trend související s dávkou, kdy incidence ve skupině užívající placebo byla 5 % ve srovnání s incidencemi 6 %, 8 % a 13 % ve skupinách s přípravkem Xeplion 25 mg, 100 mg, resp. 150 mg.

V průběhu 33týdenního otevřeného přechodového/udržovacího období dlouhodobého hodnocení prevence recidivy toto kritérium (nárůst tělesné hmotnosti  $\geq 7\%$  od fáze dvojitého zaslepení k cílovému parametru) splnilo 12 % pacientů léčených přípravkem Xeplion; průměrná hodnota (SD) změny tělesné hmotnosti vzhledem k základní hodnotě otevřeného období byla +0,7 (4,79) kg.

### *Hyperprolaktinémie*

Při klinických hodnoceních bylo pozorováno zvýšení střední hodnoty sérového prolaktinu u pacientů obou pohlaví používajících Xeplion. Nežádoucí účinky, které mohou naznačovat zvýšení hladin prolaktinu (např. amenorea, galaktorea, menstruační poruchy, gynekomastie), byly hlášeny celkem u méně než 1 % pacientů.

### Skupinové účinky

Během léčby antipsychotiky se mohou vyskytnout prodloužení intervalu QT, komorové arytmie (fibrilace komor, komorová tachykardie), náhlé neobjasněné úmrtí, srdeční zástava a torsade de pointes.

U antipsychotik byly hlášeny případy žilní trombembolie, včetně plicní embolie a případů hluboké žilní trombózy (frekvence není známa).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

Všeobecně jsou očekávané známky a příznaky důsledkem vystupňování známých farmakologických účinků paliperidonu, tj. ospalost a sedace, tachykardie a hypotenze, prodloužení intervalu QT a extrapyramidové příznaky. Torsade de pointes a fibrilace komor byly hlášeny u pacienta při předávkování perorálně podávaným paliperidonem. V případě akutního předávkování je nutné vzít v úvahu možnost zahrnutí více léčivých přípravků.

### Léčba

Při stanovování potřeb léčby a uzdravení je zapotřebí přihlížet k prodlouženému uvolňování léčivého přípravku a k dlouhému poločasu vylučování paliperidonu. Specifické antidotum paliperidonu není k dispozici. Je nutno provádět celková podpůrná opatření, tj. zajištění a udržování průchodnosti dýchacích cest a zajištění odpovídající oxygenace a ventilace.

Okamžitě je třeba zahájit monitorování srdečních funkcí, včetně kontinuálního sledování elektrokardiogramu z důvodu možných arytmií. Hypotenze a cirkulační kolaps se má léčit odpovídajícím způsobem jako je intravenózní podání tekutin a/nebo sympatomimetik. V případě závažných extrapyramidových příznaků se mají podávat anticholinergika. Pečlivé sledování a monitorování má pokračovat až do pacientova uzdravení.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptika, jiná antipsychotika, ATC kód: N05AX13

Xeplion obsahuje racemickou směs (+) a (-) paliperidonu.

#### Mechanismus účinku

Paliperidon je selektivní blokátor monoaminových účinků, jehož farmakologické vlastnosti jsou odlišné od tradičních neuroleptik. Paliperidon se silně váže na serotoninergní 5-HT<sub>2</sub> receptory a dopaminergní D<sub>2</sub> receptory. Paliperidon také blokuje alfa 1-adrenergní receptory a v menším rozsahu rovněž H<sub>1</sub>-histaminergní a alfa 2-adrenergní receptory. Farmakologická účinnost (+) a (-) enantiomerů paliperidonu je kvalitativně i kvantitativně podobná.

Paliperidon se neváže na cholinergní receptory. Přestože je paliperidon silným D<sub>2</sub>-antagonistou, o kterých se předpokládá, že zmírňují pozitivní příznaky schizofrenie, působí méně katalepticky a snižuje motorické funkce v menším rozsahu než tradiční neuroleptika. Dominující centrální serotoninový antagonismus může snížit tendenci paliperidonu vyvolat extrapyramidové nežádoucí účinky.

#### Klinická účinnost

##### *Akutní léčba schizofrenie*

Účinnost přípravku Xeplion při akutní léčbě schizofrenie byla stanovena ve čtyřech krátkodobých (jedno 9týdenní a tři 13týdenní) dvojitě zaslepených randomizovaných placebem kontrolovaných hodnoceních s fixními dávkami u dospělých pacientů s akutní recidivou, kteří splnili kritéria DSM-IV pro schizofrenii. Fixní dávky přípravku Xeplion byly při těchto hodnoceních podávány ve dnech 1, 8 a 36 u 9týdenního hodnocení a v případě 13týdenních hodnocení navíc v den 64. Při akutní léčbě schizofrenie přípravkem Xeplion nebyla potřeba žádná další perorální suplementace antipsychotiky. Primární cílový parametr účinnosti byl definován jako snížení celkového skóre na stupnici pozitivních a negativních syndromů (PANSS), jak je uvedeno v následující tabulce. PANSS je validovaný vícepoložkový systém obsahující pět faktorů pro hodnocení pozitivních příznaků, negativních příznaků, dezorganizovaného myšlení, nekontrolovaného nepřátelství/podráždění a úzkosti/deprese. Funkce byla hodnocena pomocí stupnice osobní a sociální dovednosti (PSP). PSP je validovaná stupnice určená pro hodnocení klinickým lékařem, která slouží k měření osobní a sociální dovednosti ve čtyřech oblastech: společensky užitečné činnosti (práce a studium), osobní a společenské vztahy, sebepečení a rušivé a agresivní chování.

Při 13týdenním hodnocení (n = 636) porovnávaným třemi fixními dávkami přípravku Xeplion (úvodní injekce 150 mg do deltového svalu, po které následovaly tři dávky do hýžděového nebo deltového svalu v množství 25 mg/4 týdny, 100 mg/4 týdny nebo 150 mg/4 týdny) s placebem, vykázaly všechny tři dávky přípravku Xeplion superioritu nad placebem při zvyšování celkového skóre PANSS. V tomto hodnocení byla u léčebné skupiny 100 mg/4 týdny a 150 mg/4 týdny, avšak nikoliv u skupiny 25 mg/4 týdny, prokázána statistická superiorita nad placebem s ohledem na skóre PSP. Tyto výsledky potvrzují účinnost během celého trvání léčby a zlepšení hodnoty PANSS, které bylo pozorováno již 4. dne s významným oddělením od placeba ve skupinách 25 mg a 150 mg přípravku Xeplion do 8. dne.

Výsledky dalších hodnocení poskytly statisticky významné výsledky ve prospěch přípravku Xeplion s výjimkou 50mg dávky v jednom hodnocení (viz tabulka níže).



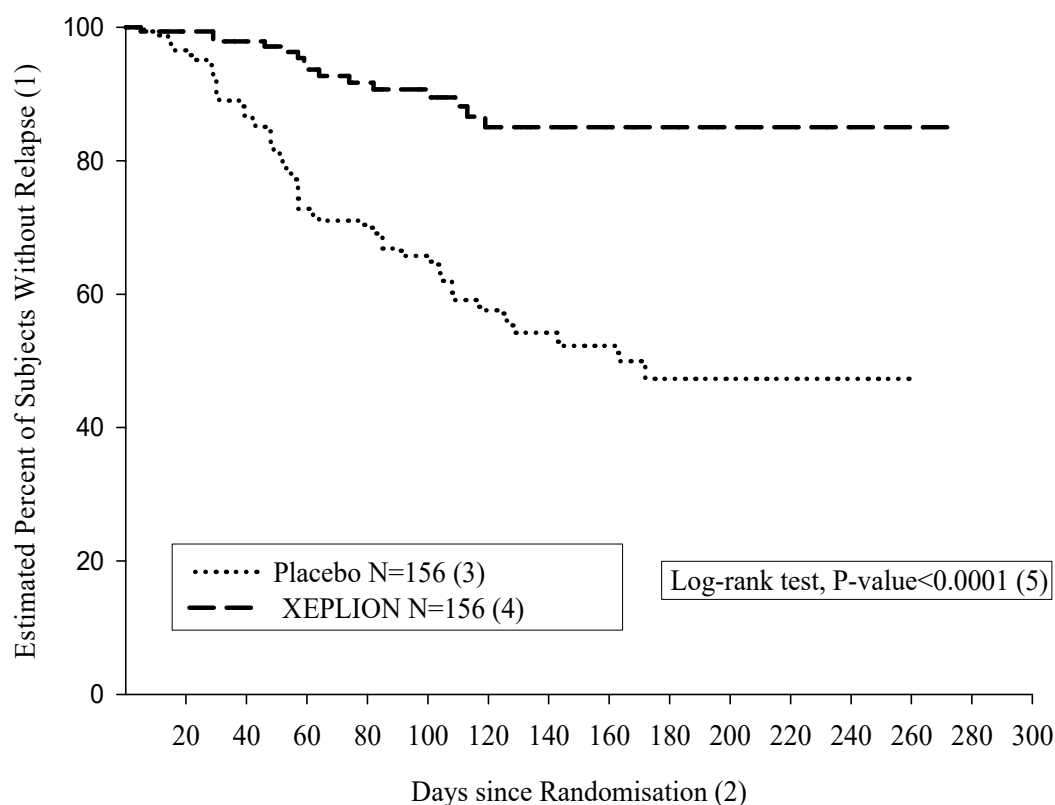
Celkové skóre stupnice pro pozitivní a negativní syndromy schizofrenie (PANSS) - Změna od výchozích hodnot k cílové hodnotě - LOCF v hodnoceních R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 a R092670-PSY-3007: Soubor analýzy primární účinnosti					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>					
Střední výchozí hodnota (SD)	n = 160 86,8 (10,31)	n = 155 86,9 (11,99)		n = 161 86,2 (10,77)	n = 160 88,4 (11,70)
Střední hodnota změny (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Hodnota P (vs. placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
<b>R092670-PSY-3003</b>					
Střední výchozí hodnota (SD)	n = 132 92,4 (12,55)		n = 93 89,9 (10,78)	n = 94 90,1 (11,66)	n = 30 92,2 (11,72)
Střední hodnota změny (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Hodnota P (vs. placebo)	--		0,193	0,019	--
<b>R092670-PSY-3004</b>					
Střední výchozí hodnota (SD)	n = 125 90,7 (12,22)	n = 129 90,7 (12,25)	n = 128 91,2 (12,02)	n = 131 90,8 (11,70)	
Střední hodnota změny (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
Hodnota P (vs. placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
<b>R092670-SCH-201</b>					
Střední výchozí hodnota (SD)	n = 66 87,8 (13,90)		n = 63 88,0 (12,39)	n = 68 85,2 (11,09)	
Střední hodnota změny (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
Hodnota P (vs. placebo)	--		0,001	< 0,0001	

\* U hodnocení R092670-PSY-3007 byla všem pacientům ve skupinách léčených přípravkem Xeplion podána 1. den úvodní dávka 150 mg, po které následovala předepsaná dávka.

Poznámka: Negativní změna skóre signalizuje zlepšení.

#### *Udržovací léčba příznaků a oddálení relapsu schizofrenie*

Účinnost přípravku Xeplion při udržovací léčbě projevů a oddálení relapsu schizofrenie byla stanovena pomocí dlouhodobějšího placebem kontrolovaného dvojitě zaslepeného hodnocení s flexibilní dávkou, kterého se účastnilo 849 dospělých pacientů v produktivním věku splňujících kritéria DSM-IV pro schizofrenii. Toto hodnocení zahrnovalo 33týdenní fázi otevřené akutní léčby a stabilizace, po které následovala fáze randomizace ve dvojitě zaslepeném uspořádání kontrolovaná placebem pro sledování relapsu a 52týdenní otevřené období pokračovací léčby. Při tomto hodnocení byl Xeplion podáván měsíčně v dávkách 25, 50, 75 a 100 mg. Dávka 75 mg byla povolena pouze pro 52týdenní otevřenou pokračovací léčbu. Pacientům byly na počátku podávány flexibilní dávky (25 - 100 mg) přípravku Xeplion během 9týdenního přechodového období, po kterém následovalo udržovací období v délce 24 týdnů, kdy se u pacientů požadovalo skóre PANSS  $\leq 75$ . Úpravy dávkování byly povoleny pouze během prvních 12 týdnů udržovacího období. Celkem 410 stabilizovaných pacientů bylo randomizováno buď do skupiny s přípravkem Xeplion [střední doba trvání 171 dnů (rozmezí 1 až 407 dnů)] nebo do skupiny s placebem [střední doba trvání 105 dnů (rozmezí 8 až 441 dnů)], a to až do doby, než se u nich objevily příznaky relapsu schizofrenie ve fázi dvojitě zaslepení s proměnlivým trváním. Hodnocení bylo časně ukončeno z důvodu účinnosti, kdy byla prokázána významně delší doba do relapsu ( $p < 0,0001$ , viz obrázek 1) u pacientů léčených přípravkem Xeplion ve srovnání s placebem (poměr rizik = 4,32; 95% interval spolehlivosti (CI): 2,4 - 7,7).



**Obrázek 1:** Kaplan-Meierův graf času do relapsu – Interim analýza (soubor interim analýzy ITT (Intent-to-Treat))

- (1) Odhadovaný procentní podíl pacientů bez relapsu
- (2) Počet dnů od randomizace
- (3) Placebo N = 156
- (4) Xeplion N = 156
- (5) Log-rank test, hodnota  $P < 0,0001$

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Xeplion u všech podskupin pediatrické populace u schizofrenie. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce a distribuce

Paliperidon-palmitát je proléčivo paliperidonu, ester kyseliny palmitové. Vzhledem k mimořádně nízké rozpustnosti ve vodě se po nitrosvalovém injekčním podání paliperidon-palmitát pomalu rozpouští a poté je hydrolyzován na paliperidon a absorbován do systémového oběhu.

Po nitrosvalovém podání jednorázové dávky se plazmatické koncentrace paliperidonu postupně zvyšují a vrcholových plazmatických koncentrací je dosaženo za střední dobu  $T_{max}$  v délce 13 dnů. Uvolňování léčivé látky začíná již 1. dne a trvá nejméně 4 měsíce.

Při nitrosvalovém podání jednorázových dávek (25 - 150 mg) do deltového svalu byla pozorována průměrně o 28 % vyšší hodnota  $C_{max}$  ve srovnání s injekčním podáním do hýžděového svalu. Dvě inicializační nitrosvalová injekční podání 150 mg 1. dne a 100 mg 8. dne pomáhají rychle dosáhnout terapeutických koncentrací. Profil uvolňování a režim dávkování přípravku Xeplion zaručuje setrvalé terapeutické koncentrace. Celková expozice paliperidonu po podání přípravku Xeplion byla úměrná

dávce v dávkovém rozmezí 25 - 150 mg a méně úměrná dávce pro  $C_{max}$  při dávkách překračujících 50 mg. Střední poměr mezi vrcholem (peak)/nejnižším bodem (trough) v rovnovážném stavu pro dávku 100 mg přípravku Xeplion byl 1,8 po podání do hýžd'ového svalu a 2,2 po podání do deltového svalu. Medián zdánlivého poločasu paliperidonu po podání přípravku Xeplion v dávkovém rozmezí 25 - 150 mg se pohyboval mezi 25 a 49 dny.

Absolutní biologická dostupnost paliperidon-palmitátu po podání přípravku Xeplion je 100 %.

Po podání paliperidon-palmitátu se vzájemně přeměňují (+) a (-) enantiomery paliperidonu a dosahuje se poměru AUC (+) k (-) přibližně 1,6 - 1,8.

Vazba na plazmatické bílkoviny racemického paliperidonu je 74 %.

### Biotransformace a eliminace

Týden po podání jedné perorální dávky 1 mg  $^{14}C$ -paliperidonu s okamžitým uvolňováním bylo vyloučeno 59 % podané dávky v nezměněné formě do moče, což poukazuje na to, že paliperidon není výrazně metabolizován játry. Přibližně 80 % z podané radioaktivity bylo nalezeno v moči a 11 % ve stolici. *In vivo* byly identifikovány čtyři způsoby metabolizace, ale žádný neznamenal více než 6,5 % z podané dávky: dealkylace, hydroxylace, dehydrogenace a štěpení benzisoxazolu. I když studie *in vitro* naznačovaly úlohu CYP2D6 a CYP3A4 v metabolismu paliperidonu, nebyly získány žádné důkazy *in vivo*, že se tyto izoenzymy významně podílejí na metabolismu paliperidonu. Populační farmakokinetické analýzy neprokázaly znatelný rozdíl zjevné clearance perorálně podaného paliperidonu mezi rychlými a pomalými metabolizátory substrátů CYP2D6. Ve studiích *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy bylo prokázáno, že paliperidon neinhibuje významným způsobem metabolismus léčiv, která jsou metabolizována izoenzymy cytochromu P450, zahrnujícími CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a CYP3A5.

Studie *in vitro* prokázaly, že paliperidon je substrátem P-glykoproteinu a ve vysokých koncentracích je jeho slabým inhibitorem. Údaje *in vivo* nejsou k dispozici a klinický význam není znám.

### Porovnání injekčního podávání paliperidon-palmitátu s dlouhodobým účinkem s perorálním paliperidonem s prodlouženým uvolňováním

Xeplion je koncipován tak, aby dodával paliperidon v průběhu jednoho měsíce, zatímco perorálně podávaný paliperidon s prodlouženým uvolňováním se podává každodenně. Zahajovací režim pro Xeplion (150 mg/100 mg do deltového svalu 1. dne/8. dne) je koncipován tak, aby bylo rychle dosaženo rovnovážných koncentrací paliperidonu při zahajování léčby bez užívání perorální suplementace.

Obecně se celkové výchozí plazmatické hladiny při použití přípravku Xeplion pohybovaly v expozičním rozsahu, který byl pozorován u perorálně podávaného paliperidonu s prodlouženým uvolňováním v dávkách 6 - 12 mg. Prostřednictvím zahajovacího režimu pro Xeplion bylo možno u pacientů zachovat hodnotu v rozmezí expozice, která platí pro perorálně podávaný paliperidon s prodlouženým uvolňováním v dávkách 6 - 12 mg, a to i ve dnech snížené koncentrace před podáním další dávky (8. den a 36. den). Vzhledem k rozdílu ve středních farmakokinetických profilech těchto dvou léčivých přípravků je při přímém srovnávání jejich farmakokinetických vlastností nezbytná zvýšená opatrnost.

### Porucha funkce jater

Paliperidon není významně metabolizován v játrech. Ačkoliv nebyl Xeplion studován u pacientů s poruchou funkce jater, u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není požadována úprava dávkování. Ve studii s perorálním paliperidonem u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) byly plazmatické koncentrace volného paliperidonu podobné jako u zdravých jedinců. Paliperidon nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

## Porucha funkce ledvin

U pacientů s různými stupni funkce ledvin byla studována eliminace jednorázové perorální dávky paliperidonu ve formě 3mg tablety s prodlouženým uvolňováním. Vylučování paliperidonu klesalo se snižující se odhadovanou hodnotou clearance kreatininu. Celková clearance paliperidonu byla snížena průměrně o 32 % u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin ( $CrCl = 50$  až  $< 80$  ml/min), o 64 % u středně těžké poruchy funkce ledvin ( $CrCl = 30$  až  $< 50$  ml/min) a o 71 % u těžké poruchy funkce ledvin ( $CrCl = 10$  až  $< 30$  ml/min), což odpovídá průměrně 1,5-, 2,6-, resp. 4,8násobnému zvýšení expozice ( $AUC_{inf}$ ) ve srovnání se zdravými jedinci. Na základě omezeného počtu pozorování prováděných s přípravkem Xeplion u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin a farmakokinetických simulací se doporučuje snížení dávky (viz bod 4.2).

## Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza neprokázala žádný důkaz rozdílů ve farmakokinetice souvisejících s věkem.

## Index tělesné hmotnosti (BMI)/tělesná hmotnost

Farmakokinetická hodnocení paliperidon-palmitátu prokázala poněkud nižší (10 - 20 %) plazmatické koncentrace paliperidonu u pacientů s nadváhou nebo obézních pacientů ve srovnání s pacienty s normální tělesnou hmotností (viz bod 4.2).

## Rasové rozdíly

Populační farmakokinetická analýza dat z hodnocení perorálně podávaného paliperidonu neprokázala rasově závislé rozdíly ve farmakokinetice paliperidonu po podání přípravku Xeplion.

## Pohlaví

Mezi muži a ženami nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly.

## Vliv kouření

Na základě studií *in vitro* s lidskými jaterními enzymy nebyl paliperidon substrátem pro CYP1A2; kouření by proto nemělo mít vliv na farmakokinetiku paliperidonu. Vliv kouření na farmakokinetiku paliperidonu nebyl u přípravku Xeplion hodnocen. Populační farmakokinetická analýza založená na údajích získaných pro perorálně podávané tablety paliperidonu s prodlouženým uvolňováním prokázala mírné snížení expozice paliperidonu u kuřáků v porovnání s nekuřáky. Tento rozdíl se však nejeví jako klinicky významný.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie toxicity po opakovaném nitrosvalovém injekčním podání paliperidon-palmitátu (1měsíční léková forma) a perorálním podání paliperidonu laboratorním potkanům a psům prokázaly hlavně farmakologické účinky, jako je sedace, a účinky zprostředkované prolaktinem na mléčnou žlázu a genitálie. U laboratorních zvířat, kterým byl podán paliperidon-palmitát, byla v místě vpichu do svalu pozorována zánětlivá reakce. Příležitostně došlo k tvorbě abscesu.

Ve studiích reprodukční toxicity s perorálně podávaným risperidonem u laboratorních potkanů, který je u potkanů a člověka rychle metabolizován na paliperidon, bylo pozorováno snížení porodní hmotnosti a přežití mláďat. Při nitrosvalovém podávání paliperidon-palmitátu březím potkanům až do nejvyšší dávky (160 mg/kg/den), což odpovídá 4,1násobku hladiny expozice u člověka při nejvyšší doporučené dávce 150 mg, nebyla pozorována embryotoxicita ani malformace. Ostatní antagonisté dopaminu, pokud jsou podávány březím zvířatům, měly negativní účinky na učení a motorický vývoj mláďat.

Paliperidon-palmitát ani paliperidon nebyly genotoxické. Ve studiích kancerogenity po perorálním podání risperidonu laboratorním potkanům a myším bylo pozorováno zvýšení adenomů hypofýzy (myši), endokrinních adenomů pankreatu (laboratorní potkani) a adenomů mléčné žlázy (oba zvířecí druhy). Kancerogenní potenciál paliperidon-palmitátu injekčně podávaného do svalů byl hodnocen na potkanech. U samic potkanů došlo při dávkách 10, 30 a 60 mg/kg/měsíc ke statisticky významnému zvýšení adenokarcinomů mléčné žlázy. U samců potkanů se prokázalo statisticky významné zvýšení adenomů a karcinomů mléčné žlázy při dávkách 30 a 60 mg/kg/měsíc, což odpovídá 1,2- resp. 2,2násobku úrovně expozice při nejvyšší dávce 150 mg doporučené pro člověka. Tyto nádory mohou souviset s prodlouženým dopaminovým D2 antagonismem a hyperprolaktinemií. Význam nálezů těchto nádorů u hlodavců není z hlediska rizika pro člověka znám.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Polysorbát 20  
Makrogol 4 000  
Monohydrát kyseliny citronové  
Hydrogenfosforečnan sodný  
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Hydroxid sodný (k úpravě pH)  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### **25 mg**

0,25 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (cyklický olefinový kopolymer) s pístem, zábranou zpětného posuvu a krytkou špičky (brombutylová pryž), s bezpečnostní jehlou 22G 1½ palce (0,72 mm x 38,1 mm) a bezpečnostní jehlou 23G 1 palec (0,64 mm x 25,4 mm).

#### **50 mg**

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (cyklický olefinový kopolymer) s pístem, zábranou zpětného posuvu a krytkou špičky (brombutylová pryž), s bezpečnostní jehlou 22G 1½ palce (0,72 mm x 38,1 mm) a bezpečnostní jehlou 23G 1 palec (0,64 mm x 25,4 mm).

#### **75 mg**

0,75 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (cyklický olefinový kopolymer) s pístem, zábranou zpětného posuvu a krytkou špičky (brombutylová pryž), s bezpečnostní jehlou 22G 1½ palce (0,72 mm x 38,1 mm) a bezpečnostní jehlou 23G 1 palec (0,64 mm x 25,4 mm).

#### **100 mg**

1 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (cyklický olefinový kopolymer) s pístem, zábranou zpětného posuvu a krytkou špičky (brombutylová pryž), s bezpečnostní jehlou 22G 1½ palce (0,72 mm x 38,1 mm) a bezpečnostní jehlou 23G 1 palec (0,64 mm x 25,4 mm).

#### **150 mg**

1,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (cyklický olefinový kopolymer) s pístem, zábranou zpětného posuvu a krytkou špičky (brombutylová pryž), s bezpečnostní jehlou 22G 1½ palce (0,72 mm x 38,1 mm) a bezpečnostní jehlou 23G 1 palec (0,64 mm x 25,4 mm).

Velikosti balení:

Balení obsahuje 1 předplněnou injekční stříkačku a 2 jehly.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 4. března 2011  
Datum posledního prodloužení registrace: 16. prosince 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xeplion 150 mg a Xeplion 100 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas 156 mg v 1 ml, což odpovídá paliperidonum 100 mg.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas 234 mg v 1,5 ml, což odpovídá paliperidonum 150 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním.

Suspenze má bílou až téměř bílou barvu. Suspenze je pH neutrální (přibližně 7,0).

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Xeplion je indikován k udržovací léčbě schizofrenie u dospělých pacientů stabilizovaných paliperidonem nebo risperidonem.

U vybraných dospělých pacientů se schizofrenií a předchozí citlivostí na perorální paliperidon nebo risperidon lze použít dlouhodobě působící injekční léčbu přípravkem Xeplion bez předchozí stabilizace perorální léčbou za předpokladu, že psychotické symptomy jsou mírné až středně závažné.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Léčbu přípravkem Xeplion se doporučuje zahájit dávkou 150 mg 1. den a 100 mg o týden později (8. den). Kvůli rychlejšímu dosažení terapeutických koncentrací se obě dávky aplikují do deltového svalu (viz bod 5.2). Třetí dávka má být podána měsíc po druhé zahajovací dávce. Doporučená měsíční udržovací dávka je 75 mg. Na základě individuální snášenlivosti a/nebo účinnosti může být u některých pacientů výhodnější použít vyšší či nižší dávku v rámci doporučeného rozmezí 25 až 150 mg. Pacienti s nadváhou nebo obézní pacienti mohou vyžadovat dávky na horní hranici rozsahu (viz bod 5.2). Po podání druhé zahajovací dávky lze měsíční udržovací dávky podávat buď do deltového nebo hýžděového svalu.

Úpravy udržovací dávky lze provádět měsíčně. Při provádění úprav je nutno vzít v úvahu prodloužené uvolňování přípravku Xeplion (viz bod 5.2), protože úplný účinek udržovacích dávek se může projevit až za několik měsíců.

#### *Přechod z perorálního paliperidonu s prodlouženým uvolňováním nebo perorálního risperidonu na Xeplion*

Léčbu přípravkem Xeplion je nutno zahájit podle popisu uvedeného na začátku bodu 4.2 výše. Během měsíční udržovací léčby přípravkem Xeplion pacienti, kteří byli dříve stabilizováni různými dávkami paliperidonu v tabletách s prodlouženým uvolňováním, mohou dosáhnout podobné ustálené úrovně expozice paliperidonu během udržovací léčby měsíčními dávkami injekčně podávaného přípravku.

Udržovací dávky přípravku Xeplion potřebné k dosažení podobné ustálené úrovně expozice jsou v tabulce níže:

<b>Dávky tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním a dávky přípravku Xeplion potřebné k dosažení podobné expozice paliperidonu v rovnovážném stavu během udržovací léčby</b>	
<b>Předchozí dávka tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním</b>	<b>Injekce přípravku Xeplion</b>
3 mg denně	25-50 mg měsíčně
6 mg denně	75 mg měsíčně
9 mg denně	100 mg měsíčně
12 mg denně	150 mg měsíčně

Předchozí podávání perorálního paliperidonu nebo perorálního risperidonu lze ukončit v době zahájení léčby přípravkem Xeplion. Pro některé pacienty může být přínosné postupné vysazování. Někteří pacienti, kteří přecházejí z vyšších dávek perorálního paliperidonu (např. 9 – 12 mg denně) na gluteální injekce přípravku Xeplion, mohou mít během prvních 6 měsíců po převedení nižší plazmatickou expozici. Je možné proto alternativně uvažovat o podávání injekcí do deltového svalu po dobu prvních 6 měsíců.

#### *Přechod z injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem na Xeplion*

Při přechodu z injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem zahajte léčbu přípravkem Xeplion v termínu dalšího plánovaného injekčního podání. Xeplion se poté podává v měsíčních intervalech. Úvodní režim jednotýdenního dávkování včetně nitrosvalových injekcí (den 1 a den 8), který je popsán na začátku bodu 4.2 výše, se nepožaduje. Pacienti, kteří byli dříve stabilizováni různými dávkami injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem, mohou dosáhnout podobné ustálené úrovně expozice paliperidonu během udržovací léčby měsíčními dávkami přípravku Xeplion podle následující tabulky:

<b>Dávky injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem a dávky přípravku Xeplion potřebné k dosažení podobné expozice paliperidonu v rovnovážném stavu</b>	
<b>Původní dávka injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem</b>	<b>Injekce přípravku Xeplion</b>
25 mg každé 2 týdny	50 mg měsíčně
37,5 mg každé 2 týdny	75 mg měsíčně
50 mg každé 2 týdny	100 mg měsíčně

Ukončení léčby antipsychotikem je nutno provést v souladu s jeho souhrnem údajů o přípravku. Při ukončení podávání přípravku Xeplion je nutno vzít v úvahu jeho prodloužené uvolňování. Doporučuje se pravidelně vyhodnocovat potřebu dalšího používání stávajícího léčiva k léčbě extrapyramidových poruch (EPS).

#### Zmeškané dávky

##### *Prevence zmeškání dávek*

Druhou zahajovací dávku přípravku Xeplion se doporučuje podat jeden týden po první dávce. Aby nedošlo ke zmeškání dávky, lze pacientům aplikovat druhou dávku 4 dny před nebo po uplynutí jednoho týdne (8. den). Podobně se třetí a každé další injekční podání po dokončení zahajovacího režimu doporučuje provádět v měsíčních intervalech. Jako prevenci zmeškání měsíční dávky lze pacientům podat dávku 7 dnů před nebo po pravidelném měsíčním termínu.



Pokud se zmešká stanovený termín druhého injekčního podání přípravku Xeplion (den  $8 \pm 4$  dny), doporučený postup opakovaného zahájení závisí na době, která uplynula od prvního injekčního podání přípravku pacientovi.

*Zmeškaná druhá zahajovací dávka (< 4 týdny od prvního injekčního podání)*

Pokud od prvního injekčního podání uplynuly méně než 4 týdny, je nutné pacientovi co nejdříve aplikovat druhou injekční dávku 100 mg přípravku do deltového svalu. Třetí dávka 75 mg přípravku Xeplion musí být pacientovi podána do deltového nebo hýžd'ového svalu 5 týdnů po prvním injekčním podání (bez ohledu na termín podání druhé dávky). Poté je třeba dodržovat běžný pravidelný měsíční cyklus podávání do deltového nebo hýžd'ového svalu s dávkou v rozmezí 25 mg až 150 mg podle pacientovy individuální snášenlivosti a/nebo účinnosti.

*Zmeškaná druhá zahajovací dávka (4 - 7 týdnů od prvního injekčního podání)*

Pokud od prvního injekčního podání přípravku Xeplion uplynulo 4 až 7 týdnů, pokračujte v dávkování dvěma injekcemi po 100 mg, a to následujícím způsobem:

1. co nejdříve aplikovat injekci do deltového svalu,
2. další injekce do deltového svalu o týden později,
3. pokračování běžného měsíčního cyklu podávání do deltového nebo hýžd'ového svalu s dávkou v rozmezí 25 mg až 150 mg podle pacientovy individuální snášenlivosti a/nebo účinnosti.

*Zmeškaná druhá zahajovací dávka (> 7 týdnů od prvního injekčního podání)*

Pokud od prvního injekčního podání přípravku Xeplion uplynulo více než 7 týdnů, zahajte dávkování, jak bylo popsáno pro výchozí doporučené zahájení podávání přípravku Xeplion výše.

*Zmeškaná měsíční udržovací dávka (1 měsíc až 6 týdnů)*

Po zahájení se pro Xeplion doporučuje injekční cyklus v délce jednoho měsíce. Pokud od posledního injekčního podání uplynulo méně než 6 týdnů, je nutno co nejdříve podat předchozí stabilizovanou dávku. Další injekce budou následovat v měsíčních intervalech.

*Zmeškaná měsíční udržovací dávka (> 6 týdnů až 6 měsíců)*

Pokud od posledního injekčního podání přípravku Xeplion uplynulo více než 6 týdnů, doporučuje se následující:

*Pacienti stabilizovaní dávkami 25 až 100 mg*

1. co nejdříve aplikovat injekci do deltového svalu se stejnou dávkou, na kterou byl pacient stabilizován,
2. další injekce do deltového svalu (stejná dávka) o týden později (8. den),
3. pokračování běžného měsíčního cyklu podávání do deltového nebo hýžd'ového svalu s dávkou v rozmezí 25 mg až 150 mg podle pacientovy individuální snášenlivosti a/nebo účinnosti.

*Pacienti stabilizovaní dávkou 150 mg*

1. co nejdříve aplikovat injekci s dávkou 100 mg do deltového svalu,
2. další injekce s dávkou 100 mg do deltového svalu o týden později (8. den),
3. pokračování běžného měsíčního cyklu podávání do deltového nebo hýžd'ového svalu s dávkou v rozmezí 25 mg až 150 mg podle pacientovy individuální snášenlivosti a/nebo účinnosti.

*Zmeškaná měsíční udržovací dávka (> 6 měsíců)*

Pokud od posledního injekčního podání přípravku Xeplion uplynulo více než 6 měsíců, zahajte dávkování, jak bylo popsáno pro výchozí doporučené zahájení podávání přípravku Xeplion výše.

Zvláštní populace

*Starší pacienti*

Účinnost a bezpečnost u starších pacientů ve věku > 65 let nebyly stanoveny.

Obecně je doporučené dávkování přípravku Xeplion u starších pacientů s normální funkcí ledvin stejné jako u mladších dospělých pacientů s normální funkcí ledvin. Vzhledem k tomu, že u starších

pacientů může být funkce ledvin snížena, může být nezbytná úprava dávkování (viz bod *Porucha funkce ledvin* níže, ve kterém naleznete doporučení pro dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin).

#### *Porucha funkce ledvin*

Xeplion nebyl systematicky studován u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\geq 50$  až  $< 80$  ml/min) se doporučuje zahájit léčbu přípravkem Xeplion dávkou 100 mg a o týden později aplikovat dávku 75 mg. Obě aplikace se provádějí do deltového svalu. Doporučená měsíční udržovací dávka je 50 mg. Přípustné rozmezí je 25 až 100 mg podle snášenlivosti a/nebo účinnosti u pacienta.

Xeplion se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $< 50$  ml/min) (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce jater*

Na základě zkušeností s perorálně podávaným paliperidonem není u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater nutná úprava dávkování. Vzhledem k tomu, že účinky paliperidonu nebyly studovány u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, doporučuje se u těchto pacientů zvýšená opatrnost (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Xeplion u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Xeplion je určen pouze k intramuskulární aplikaci. Nesmí se podávat žádnou jinou cestou. Přípravek je nutno vstříkovat pomalu a hluboko do deltového nebo hýžděového svalu. Každou injekci musí podávat zdravotnický pracovník. Podání musí proběhnout ve formě jediné injekce. Dávku nepodávejte v dělených injekcích.

Úvodní dávky podávané 1. a 8. den musejí být aplikovány do deltového svalu, aby se rychle dosáhlo terapeutických koncentrací (viz bod 5.2). Po podání druhé zahajovací dávky lze měsíční udržovací dávky podávat buď do deltového nebo hýžděového svalu. Přejít od aplikace do hýžděového svalu k aplikaci do deltového svalu (a naopak) je třeba zvážit v případě bolesti v místě vpichu, pokud není diskomfort v místě aplikace dobře tolerován (viz bod 4.8). Rovněž se doporučuje střídat levou a pravou stranu (viz níže).

Instrukce týkající se používání přípravku Xeplion a zacházení s ním viz příbalová informace (informace určená pro zdravotnické pracovníky).

#### *Podání do deltového svalu*

Doporučená velikost jehly pro zahajovací a udržovací podávání přípravku Xeplion do deltového svalu se určuje podle tělesné hmotnosti pacienta. U pacientů s tělesnou hmotností  $\geq 90$  kg se doporučuje jehla velikosti 1½ palce, 22G (38,1 mm x 0,72 mm). Pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 90 kg se doporučuje jehla s rozměry 1 palec, 23G (25,4 mm x 0,64 mm). Injekce do deltových svalů se musejí podávat střídavě do obou deltových svalů.

#### *Podání do hýžděového svalu*

Doporučená velikost jehly pro udržovací podání přípravku Xeplion do hýžděového svalu je 1½ palce, 22G (38,1 mm x 0,72 mm). Přípravek se musí podávat do zevní horní oblasti hýždě. Injekce do hýžděových svalů se musejí podávat střídavě do obou hýžděových svalů.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku, risperidon nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Použití u pacientů ve stavu akutní agitovanosti nebo těžké psychózy

Xeplion se nesmí používat při ošetřování pacientů ve stavu akutní agitovanosti nebo těžké psychózy, kdy je okamžitě nutno dostat příznaky pod kontrolu.

##### Interval QT

Je-li paliperidon předepisován pacientům se známým kardiovaskulárním onemocněním nebo s rodinnou anamnézou prodloužení intervalu QT a současně s jinými léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují interval QT, je nezbytná zvýšená opatrnost.

##### Neuroleptický maligní syndrom

Při užívání paliperidonu byly hlášeny případy neuroleptického maligního syndromu (NMS) charakterizovaného hypertermií, svalovou rigiditou, autonomní nestabilitou, poruchou vědomí a zvýšením sérové hladiny kreatinfosfokinázy. Další klinické příznaky mohou zahrnovat myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní selhání ledvin. Pokud se u pacienta objeví známky nebo příznaky NMS musí se léčba paliperidonem ukončit.

##### Tardivní dyskineze/extrapyramidové symptomy

Léčivé přípravky s vlastnostmi antagonistů dopaminových receptorů jsou spojovány s indukcí tardivní dyskineze charakterizované rytmickými mimovolními pohyby především jazyka a/nebo obličeje. Jestliže se objeví známky a příznaky tardivní dyskineze, musí se zvážit vysazení všech antipsychotik včetně paliperidonu.

U pacientů léčených současně jak psychostimulancii (např. methylfenidátem), tak paliperidonem se doporučuje opatrnost, protože při úpravě dávky jednoho nebo obou léčiv by se mohly objevit extrapyramidové příznaky. Při ukončení léčby stimulancii se doporučuje postupné snížení dávky (viz bod 4.5).

##### Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza

U přípravku Xeplion byly hlášeny případy leukopenie, neutropenie a agranulocytózy. Agranulocytóza byla během postmarketingového sledování hlášena velmi vzácně (< 1/10 000 pacientů). Pacienty s anamnézou klinicky významného nízkého počtu bílých krvinek nebo leukopenie/neutropenie vyvolané léčivými přípravky je nutno během počátečních měsíců léčby monitorovat a zvážit ukončení léčby přípravkem Xeplion při prvních známkách klinicky významného poklesu počtu bílých krvinek při nepřítomnosti jeho jiných možných zdrojů. U pacientů s klinicky významnou neutropenií je nutno důkladně monitorovat horečku nebo jiné známky a příznaky infekce, a pokud se takové příznaky objeví, okamžitě je léčit. U pacientů s těžkou neutropenií (absolutní počet neutrofilů < 1x 10<sup>9</sup>/l) je nutno léčbu přípravkem Xeplion ukončit a sledovat počet bílých krvinek do návratu k normálu.

##### Hypersenzitivní reakce

U pacientů, kteří dříve tolerovali perorální risperidon nebo perorální paliperidon, byly během postmarketingového sledování vzácně hlášeny anafylaktické reakce (viz body 4.1 a 4.8).

Pokud dojde k hypersenzitivní reakci, přerušte používání přípravku Xeplion, zahajte obecná podpůrná opatření dle klinického stavu a monitorujte pacienta, dokud známky a příznaky neodezní (viz bod 4.3 a 4.8).

## Hyperglykemie a diabetes mellitus

Během léčby paliperidonem byly hlášeny hyperglykemie, diabetes mellitus a zhoršení již existujícího diabetu včetně diabetického kómatu a ketoacidózy. Doporučuje se klinické monitorování podle používaných pokynů pro léčbu antipsychotiky. U pacientů léčených přípravkem Xeplion, je nutno monitorovat příznaky hyperglykemie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a u pacientů s diabetes mellitus je nutno pravidelně monitorovat zhoršení glukózové kontroly.

## Zvyšování tělesné hmotnosti

Při používání přípravku Xeplion bylo hlášeno významné zvyšování tělesné hmotnosti. Tělesnou hmotnost je nutno pravidelně kontrolovat.

## Použití u pacientů s prolaktin-dependentními nádory

Studie tkáňových kultur naznačují, že prolaktin může stimulovat buněčný růst nádorů prsu u člověka. Ačkoliv při klinických a epidemiologických hodnoceních nebyla dosud prokázána žádná jasná spojitost s podáváním antipsychotik, doporučuje se u pacientů s příslušnou anamnézou opatrnost. Paliperidon se musí podávat pacientům s možným prolaktin-dependentním nádorovým onemocněním s opatrností.

## Ortostatická hypotenze

U některých pacientů může paliperidon vyvolat ortostatickou hypotenzi vzhledem ke své schopnosti blokovat alfa receptory.

Na základě souhrnných údajů ze tří placebem kontrolovaných šestitýdenních hodnocení s fixní dávkou perorálně podávaných tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním (3, 6, 9 a 12 mg) byla ortostatická hypotenze hlášena u 2,5 % pacientů léčených perorálně podávaným paliperidonem ve srovnání s 0,8 % u pacientů s placebem. U pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním (např. srdečním selháním, infarktem myokardu nebo ischemickou chorobou, poruchami přenosu), cerebrovaskulárním onemocněním nebo při stavech, které pacienty predisponují k hypotenzii (např. při dehydrataci a hypovolémii), se musí Xeplion podávat s opatrností.

## Epileptické záchvaty

Xeplion se musí podávat opatrně u pacientů s epileptickými záchvaty v anamnéze nebo při jiných stavech, kdy je potenciálně snížen křečový práh.

## Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin jsou zvýšeny plazmatické koncentrace paliperidonu, a proto je u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin doporučena úprava dávkování. Xeplion se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min) (viz body 4.2 a 5.2).

## Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) nejsou údaje k dispozici. Při podávání paliperidonu těmto pacientům se doporučuje zvýšená opatrnost.

## Starší pacienti s demencí

Xeplion nebyl hodnocen u starších pacientů s demencí. U starších pacientů s demencí a rizikovými faktory cévní mozkové příhody je nutno používat Xeplion s opatrností.

Zkušenost s risperidonem uvedená dále se považuje za platnou i pro paliperidon.

### Celková mortalita

Při metaanalýze 17 kontrolovaných klinických hodnocení u starších pacientů s demencí, kteří byli léčeni jinými atypickými antipsychotiky včetně risperidonu, aripiprazolu, olanzapinu a kvetiapinu, bylo ve srovnání s placebem zvýšeno riziko mortality. U pacientů léčených risperidonem byla mortalita 4 % ve srovnání s 3,1 % u pacientů, kteří užívali placebo.

### Cerebrovaskulární nežádoucí účinky

Při randomizovaných placebem kontrolovaných klinických hodnoceních některých atypických antipsychotik včetně risperidonu, aripiprazolu a olanzapinu bylo u populace s demencí pozorováno přibližně trojnásobné zvýšení rizika cerebrovaskulárních nežádoucích účinků. Mechanismus zvýšení tohoto rizika není znám.

### Parkinsonova choroba a demence s Lewyho tělísky

Při předepisování přípravku Xeplion pacientům s Parkinsonovou chorobou nebo demencí s Lewyho tělísky (DLB) musí lékaři posoudit riziko proti přínosu, protože u obou skupin může být zvýšeno riziko neuroleptického maligního syndromu a zvýšena citlivost vůči antipsychotikům. Takto zvýšená citlivost se může kromě extrapyramidových příznaků projevit zmateností, otupělostí, posturální nestabilitou s častými pády.

### Priapismus

U antipsychotik (včetně risperidonu) s alfa-adrenergními blokujícími účinky byla hlášena indukce priapismu. Během post-marketingového sledování byl priapismus hlášen rovněž u perorálně užívaného paliperidonu, který je aktivním metabolitem risperidonu. Pacienty je nutno informovat, aby v případě priapismu, který nevyvymizel během 4 hodin, vyhledali okamžitě lékařskou pomoc.

### Regulace tělesné teploty

Antipsychotickým léčivým přípravkům je přisuzováno narušení schopnosti organismu snižovat teplotu tělesného jádra. Při předepisování přípravku Xeplion musí být věnována odpovídající pozornost pacientům vystaveným podmínkám, které mohou přispívat ke zvýšení teploty tělesného jádra, např. namáhavému cvičení, vystavení vlivu extrémní teploty, současnému užívání léčivých přípravků s anticholinergním účinkem nebo dehydratovaným pacientům.

### Žilní trombembolie

U antipsychotik byly hlášeny případy žilní trombembolie (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky se často objevují získané rizikové faktory pro VTE, je nutno před zahájením léčby přípravkem Xeplion a během léčby tímto přípravkem identifikovat všechny možné rizikové faktory VTE a přijmout preventivní opatření.

### Antiemetický účinek

V předklinických studiích s paliperidonem byl pozorován antiemetický účinek. Pokud se tento účinek vyskytne u člověka, může maskovat příznaky a projevy předávkování některými léčivými přípravky nebo stavy, jako je střevní neprůchodnost, Reyův syndrom a mozkový nádor.

### Podání

Dbejte, aby nedošlo k nechtěnému vstříknutí přípravku Xeplion do krevní cévy.

### Peroperační syndrom plovoucí duhovky

U pacientů léčených přípravky s alfa 1a-adrenergním antagonistickým účinkem, jako je např. Xeplion (viz bod 4.8), byl pozorován během operací katarakty peroperační syndrom plovoucí duhovky (intaroperative floppy iris syndrome = IFIS).

IFIS může zvýšit riziko očních komplikací v průběhu a po operaci. Před operací by měl být oční chirurg informován o užívání léčivých přípravků s alfa 1a-adrenergním antagonistickým účinkem v současnosti anebo v minulosti. Potenciální přínos ukončení léčby alfa1-blokátorem před operací katarakty nebyl stanoven a musí být porovnán s rizikem ukončení léčby antipsychotiky.

### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Opatrnost se doporučuje při předepisování přípravku Xeplion současně s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, např. antiarytmiky třídy IA (např. chinidin, disopyramid) a antiarytmiky třídy III (např. amiodaron, sotalol), některými antihistaminiky, některými jinými antipsychotiky a některými antimalariky (např. meflochin). Tento seznam je informativní a není úplný.

### Možný účinek přípravku Xeplion na jiné léčivé přípravky

Nepředpokládá se, že by paliperidon vyvolával klinicky důležité farmakokinetické interakce s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány izoenzymy cytochromu P-450.

Vzhledem k primárním účinkům paliperidonu na centrální nervový systém (CNS) (viz bod 4.8) se musí Xeplion předepisovat s opatrností v kombinaci s jinými centrálně působícími léčivými přípravky, např. anxiolytiky, většinou antipsychotik, hypnotiky, opiáty atd. nebo alkoholem.

Paliperidon může antagonizovat účinky levodopy a jiných dopaminových agonistů. Pokud je tato kombinace považována za nezbytnou, především v pozdním stadiu Parkinsonovy choroby, musí se předepisovat nejnižší účinné dávky u každé jednotlivé léčby.

Vzhledem k možnosti indukce ortostatické hypotenze (viz bod 4.4) může být při podávání přípravku Xeplion spolu s léčivými látkami, které mají tento potenciál, např. jinými antipsychotiky, tricyklickými antidepresivy, pozorován aditivní účinek.

Opatrnost se doporučuje při podávání paliperidonu v kombinaci s jinými léčivými přípravky, o kterých je známo, že snižují křečový práh (např. fenothiaziny nebo butyrofenony, tricyklickými antidepresivy nebo SSRI, tramadolem, meflochinem atd.).

Současné perorální podávání tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním v ustáleném stavu (12 mg jednou denně) s tabletami heminatium-valproátu s prodlouženým uvolňováním (500 mg až 2 000 mg jednou denně) neprokázalo vliv na farmakokinetiku valproátu v ustáleném stavu.

Studie interakcí mezi přípravkem Xeplion a lithiem nebyly provedeny. Výskyt farmakokinetické interakce však není pravděpodobný.

### Možný účinek jiných léčivých přípravků na Xeplion

Studie *in vitro* naznačují, že CYP2D6 a CYP3A4 mohou zasahovat v minimálním rozsahu do metabolismu paliperidonu, neexistují však *in vitro* ani *in vivo* náznaky, při kterých by tyto izoenzymy hrály významnou roli v metabolismu paliperidonu. Současné perorální podávání

paliperidonu s paroxetinem, silným inhibitorem CYP2D6, nevykázalo žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku paliperidonu.

Společné perorální podávání paliperidonu s prodlouženým uvolňováním jednou denně s karbamazepinem 200 mg dvakrát denně způsobilo pokles průměrné hodnoty  $C_{max}$  v rovnovážném stavu a AUC paliperidonu přibližně o 37 %. Tento pokles je do velké míry způsoben 35% vzestupem renální clearance paliperidonu, pravděpodobně v důsledku indukce renálního P-gp karbamazepinem. Malý pokles množství nezměněné léčivé látky vyloučené močí naznačuje, že během společného podávání s karbamazepinem došlo pouze k malému ovlivnění metabolismu prostřednictvím CYP nebo biologické dostupnosti paliperidonu. Větší pokles koncentrací paliperidonu v plazmě by se mohl objevit s vyššími dávkami karbamazepinu. Při zahájení léčby karbamazepinem je nutno přehodnotit dávkování přípravku Xeplion a je-li to nutné, zvýšit dávku. Naopak, při ukončení podávání karbamazepinu je nutno přehodnotit dávkování přípravku Xeplion a dávku případně snížit.

Společné perorální podání jedné dávky paliperidonu tablet s prodlouženým uvolňováním 12 mg s tabletami heminatium-valproátu s prodlouženým uvolňováním (dvě 500mg tablety jednou denně) způsobilo zvýšení hodnot  $C_{max}$  a AUC paliperidonu přibližně o 50 %, pravděpodobně v důsledku zvýšené perorální absorpce. Vzhledem k tomu, že nebyl pozorován účinek na systémovou clearance, neočekává se klinicky významná interakce mezi tabletami heminatium-valproátu s prodlouženým uvolňováním a nitrosvalovým injekčním podáním přípravku Xeplion. Tato interakce nebyla u přípravku Xeplion studována.

#### Současné podávání přípravku Xeplion s risperidonom nebo perorálním paliperidonom

Protože je paliperidon hlavní aktivní metabolit risperidonu, vyžaduje dlouhodobé současné podávání přípravku Xeplion s risperidonom nebo perorálním paliperidonom opatrnost. Údaje o bezpečnosti týkající se současného podávání přípravku Xeplion s dalšími antipsychotiky jsou omezené.

#### Současné podávání přípravku Xeplion s psychostimulací

Kombinované užívání psychostimulancií (např. methylfenidátu) s paliperidonom může při úpravě dávky jednoho nebo obou léčiv vést k extrapyramidovým příznakům (viz bod 4.4).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

O užívání paliperidonu v průběhu těhotenství nejsou k dispozici dostatečné údaje. Nitrosvalově podávaný paliperidon-palmitát a perorálně podávaný paliperidon nebyly při studiích na zvířatech teratogenní, ale byly pozorovány jiné typy reprodukční toxicity (viz bod 5.3). U novorozenců, kteří byli vystaveni paliperidonu během třetího trimestru těhotenství, existuje riziko výskytu nežádoucích účinků zahrnujících extrapyramidové a/nebo abstinenční příznaky, které se mohou po porodu lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, dechové tísně nebo potíží při kojení. Novorozenci proto musejí být pečlivě sledováni. Xeplion se nesmí podávat během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné.

#### Kojení

Paliperidon je vylučován do mateřského mléka v takové míře, že při podávání terapeutických dávek kojícím matkám je účinek na kojence pravděpodobný. Xeplion se proto nemá při kojení používat.

#### Fertilita

Při neklinických studiích nebyly pozorovány žádné relevantní účinky.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Paliperidon může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje vzhledem k možnému vlivu na nervový systém a zrak, jako je například sedace, somnolence, synkopa, rozmazané vidění (viz bod 4.8). Z tohoto důvodu je nutné pacientům doporučit, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud nebude známa jejich individuální citlivost na Xeplion.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických hodnoceních byly insomnie, bolest hlavy, anxieta, infekce horních cest dýchacích, reakce v místě vpichu, parkinsonismus, zvýšení tělesné hmotnosti, akatizie, agitovanost, sedace/somnolence, nauzea, zácpa, závrať, muskuloskeletální bolest, tachykardie, tremor, bolest břicha, zvracení, průjem, únava a dystonie. Závislost na dávce vykazovala z výše uvedených nežádoucích účinků akatizie a sedace/somnolence.

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Dále jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky, které byly hlášeny u paliperidonu, podle frekvence stanovené na základě klinických hodnocení s paliperidon-palmitátem. Používají se následující označení a četnosti: *velmi časté* ( $\geq 1/10$ ); *časté* ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); *méně časté* ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); *vzácné* ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); *velmi vzácné* ( $< 1/10\ 000$ ); a *není známo* (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky				
	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
<b>Infekce a infestace</b>		infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, chřipka	pneumonie, bronchitida, infekce dýchacích cest, sinusitida, cystitida, infekce ucha, infekce oka, tonsilitida, onychomykóza, celulitida, subkutánní absces	infekce oka, akrodermatitida	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			snížení počtu bílých krvinek, anemie	neutropenie, trombocytopenie, zvýšení počtu eosinofilů	agranulocytóza
<b>Poruchy imunitního systému</b>			hypersenzitivita		anafylaktická reakce
<b>Endokrinní poruchy</b>		hyperprolaktinemie <sup>b</sup>		neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu, přítomnost glukózy v moči	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		hyperglykemie, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti, snížení chuti k jídlu	diabetes mellitus <sup>d</sup> , hyperinsulinemie, zvýšení chuti k jídlu, anorexie, zvýšení hladiny triglyceridů v krvi, zvýšení hladiny cholesterolu v krvi	diabetická ketoacidóza, hypoglykemie, polydipsie	intoxikace vodou
<b>Psychiatrické</b>	insomnie <sup>c</sup>	agitovanost,	poruchy spánku,	katatonie,	porucha



<b>poruchy</b>		deprese, úzkost	mánie, snížení libida, nervozita, noční můry	stav zmatenosti, somnambulismus, otupělost, anorgasmie	příjmu potravy spojená se spánkem (SRED)
<b>Poruchy nervového systému</b>		parkinsonismus <sup>c</sup> , akatize <sup>c</sup> , sedace/somnolence, dystonie <sup>c</sup> , závrať, dyskineze <sup>c</sup> , tremor, bolest hlavy	tardivní dyskineze, synkopa, psychomotorická hyperaktivita, posturální závrať, porucha pozornosti, dysartrie, dysgeuzie, hypestezie, parestezie	neuroleptický maligní syndrom, cerebrální ischemie, neodpovídání na podněty, ztráta vědomí, porucha vědomí, konvulze <sup>e</sup> , porucha rovnováhy, abnormální koordinace, titubace hlavy	diabetické kóma
<b>Poruchy oka</b>			rozmazané vidění, zánět spojivek, suché oko	glaukom, porucha hybnosti očí, protáčení očí, fotofobie, zvýšení tvorby slz, překrvení oka	syndrom plovoucí duhovky (peroperační)
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			vertigo, tinitus, bolest ucha		
<b>Srdeční poruchy</b>		tachykardie	atrioventrikulární blokáda, poruchy kondukce, prodloužení QT na EKG, syndrom posturální ortostatické tachykardie, bradykardie, abnormální EKG, palpitace	atriální fibrilace, sinusová arytmie	
<b>Cévní poruchy</b>		hypertenze	hypotenze, ortostatická hypotenze	plicní embolie, žilní trombóza, návaly	ischemie
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		kašel, kongesce nosní sliznice	dyspnoe, faryngolaryngeální bolest, epistaxe	syndrom spánkové apnoe, plicní kongesce, kongesce dýchacích cest, šelesty, sípání	hyperventilace, aspirační pneumonie, dysfonie
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		bolest břicha, zvracení, nauzea, zácpa, průjem, dyspepsie, bolest zubů	břišní diskomfort, gastroenteritida, dysfagie, sucho v ústech, flatulence	pankreatitida, obstrukce střeva, otok jazyka, inkontinence stolice, fekalom, cheilitida	ileus
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		zvýšení transamináz	zvýšení gama-glutamyl-transferázy, zvýšení hladin jaterních enzymů		žloutenka
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			kopřivka, pruritus, vyrážka, alopecie, ekzém, suchá kůže, erytém, akné	poléková vyrážka, hyperkeratóza, seboroická dermatitida, lupy	Stevensův-Johnsonův syndrom / toxická epidermální

					nekrolýza, angioedém, změna zbarvení pokožky
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		muskuloskeletální bolest, bolest zad, artralgie	zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, svalové spasmy, ztuhlost kloubů, svalová slabost	rhabdomyolýza, otok kloubů	abnormální držení těla
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			inkontinence moči, polakisurie, dysurie	retence moči	
<b>Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím</b>					syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>		amenorea	erекtilní dysfunkce, porucha ejakulace, opoždění menstruace, porucha menstruace <sup>c</sup> , gynekomastie, galaktorea, sexuální dysfunkce, bolest prsů	priapismus, prsní diskomfort, pocit plnosti prsů, zvětšení prsů, vaginální výtok	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		pyrexie, astenie, únava, reakce v místě injekce	otok obličeje, otok <sup>e</sup> , zvýšení tělesné teploty, abnormální chůze, bolest na hrudi, hrudní diskomfort, malátnost, indurace	hypotermie, zimnice, žízeň, abstinence příznaky, absces v místě injekce, celulitida, cysta v místě injekce, hematoma v místě injekce	snížení tělesné teploty, nekróza v místě injekce, vřed v místě injekce
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>			pád		

<sup>a</sup> Četnost nežádoucích účinků je označena jako „není známo“, protože nebyly pozorovány v klinických studiích u paliperidon-palmitátu. Byly odvozeny buď ze spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh a četnost nebylo možné stanovit, nebo byly odvozeny z údajů z klinických studií s risperidonem (jakékoli lékové formy) nebo perorálním paliperidonem a/nebo hlášení po uvedení přípravku na trh.

<sup>b</sup> Viz „Hyperprolaktinémie“ níže.

<sup>c</sup> Viz „Extrapyramidové příznaky“ níže.

<sup>d</sup> V placebem kontrolovaných studiích byl u pacientů léčených přípravkem Xeplion hlášen diabetes mellitus u 0,32 % pacientů, oproti 0,39 % ve skupině s placebem. Celková incidence ze všech klinických studií u všech pacientů léčených přípravkem Xeplion byla 0,65 %.

<sup>e</sup> **Insomnie zahrnuje:** problémy s usínáním, střední insomnie; **Konvulze zahrnují:** konvulze typu grand mal; **Otok zahrnuje:** celkový otok, periferní otok, hydrostatický intersticiální edém; **Menstruační obtíže zahrnují:** opoždění menstruace, nepravidelnou menstruaci, oligomenorheu.

### Nežádoucí účinky pozorované u lékových forem s risperidonem

Paliperidon je aktivním metabolitem risperidonu, proto se profily nežádoucích účinků obou látek (včetně perorálních a injekčních lékových forem) prolínají.

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### *Anafylaktické reakce*

Vzácně byly zaznamenány případy anafylaktické reakce po injekci přípravku Xeplion, které byly hlášeny během postmarketingových zkušeností u pacientů, kteří dříve tolerovali perorální risperidon nebo perorální paliperidon (viz bod 4.4).

### *Reakce v místě vpichu*

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem souvisejícím s místem vpichu byla bolest. Většina těchto účinků byla hlášena jako mírné až střední závažnosti. Hodnocení bolesti v místě vpichu u pacientů prováděné pomocí vizuální analogové škály vykazovalo tendenci poklesu četnosti a intenzity bolesti v čase ve všech hodnoceních s přípravkem Xeplion fáze 2 a 3. Injekce do deltového svalu byly vnímány jako mírně bolestivější než injekce podávané do hýžděového svalu. Ostatní reakce v místě vpichu měly většinou mírnou intenzitu a zahrnovaly induraci (časté), svědění (méně časté) a tvorbu uzlíků (vzácné).

### *Extrapyramidové příznaky (EPS)*

EPS zahrnuje souhrnnou analýzu z následujících termínů: parkinsonismus (zahrnuje hypersekreci slin, muskuloskeletální ztuhlost, parkinsonismus, slinění, rigiditu „ozubeného kola“, bradykinezi, hypokinezi, ztuhlost obličeje, svalové napětí, akinezi, ztuhlost šíje, svalovou rigiditu, parkinsonickou chůzi, abnormální glabelární reflex, parkinsonický klidový tremor); akatizie (zahrnuje akatizii, neklid, hyperkinezi a syndrom neklidných nohou); dyskineze (dyskineze, svalové záškuby, choreoatetóza, atetóza a myoklonus); dystonie (zahrnuje dystonii, hypertonii, tortikolis, mimovolní svalové stahy, svalové kontraktury, blefarospasmus, okulogyrní krizi, paralýzu jazyka, spasmus tváře, laryngospasmus, myotonii, opistotonus, orofaryngeální spasmus, pleurotonus, spasmus jazyka a trismus) a tremor. Je nutno si uvědomit, že bylo zahrnuto širší spektrum příznaků, které nemusejí mít nutně extrapyramidový původ.

### *Zvýšení tělesné hmotnosti*

V třináctitýdenním hodnocení zahrnujícím úvodní dávkování 150 mg část pacientů s abnormálním zvýšením tělesné hmotnosti  $\geq 7\%$  vykazovala trend související s dávkou, kdy incidence ve skupině užívající placebo byla 5 % ve srovnání s incidencemi 6 %, 8 % a 13 % ve skupinách s přípravkem Xeplion 25 mg, 100 mg, resp. 150 mg.

V průběhu 33týdenního otevřeného přechodového/udržovacího období dlouhodobého hodnocení prevence recidivy toto kritérium (nárůst tělesné hmotnosti  $\geq 7\%$  od fáze dvojitého zaslepení k cílovému parametru) splnilo 12 % pacientů léčených přípravkem Xeplion; průměrná hodnota (SD) změny tělesné hmotnosti vzhledem k základní hodnotě otevřeného období byla +0,7 (4,79) kg.

### *Hyperprolaktinemie*

Při klinických hodnoceních bylo pozorováno zvýšení střední hodnoty sérového prolaktinu u pacientů obou pohlaví používajících Xeplion. Nežádoucí účinky, které mohou naznačovat zvýšení hladin prolaktinu (např. amenorea, galaktorea, menstruační poruchy, gynekomastie), byly hlášeny celkem u méně než 1 % pacientů.

## Skupinové účinky

Během léčby antipsychotiky se mohou vyskytnout prodloužení intervalu QT, komorové arytmie (fibrilace komor, komorová tachykardie), náhlé neobjasněné úmrtí, srdeční zástava a torsade de pointes.

U antipsychotik byly hlášeny případy žilní trombembolie, včetně plicní embolie a případů hluboké žilní trombózy (frekvence není známa).

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

Všeobecně jsou očekávané známky a příznaky důsledkem vystupňování známých farmakologických účinků paliperidonu, tj. ospalost a sedace, tachykardie a hypotenze, prodloužení intervalu QT a extrapyramidové příznaky. Torsade de pointes a fibrilace komor byly hlášeny u pacienta při předávkování perorálně podávaným paliperidonem. V případě akutního předávkování je nutné vzít v úvahu možnost zahrnutí více léčivých přípravků.

### Léčba

Při stanovování potřeb léčby a uzdravení je zapotřebí přihlížet k prodlouženému uvolňování léčivého přípravku a k dlouhému poločasu vylučování paliperidonu. Specifické antidotum paliperidonu není k dispozici. Je nutno provádět celková podpůrná opatření, tj. zajištění a udržování průchodnosti dýchacích cest a zajištění odpovídající oxygenace a ventilace.

Okamžitě je třeba zahájit monitorování srdečních funkcí, včetně kontinuálního sledování elektrokardiogramu z důvodu možných arytmí. Hypotenze a cirkulační kolaps se má léčit odpovídajícím způsobem jako je intravenózní podání tekutin a/nebo sympatomimetik. V případě závažných extrapyramidových příznaků se mají podávat anticholinergika. Pečlivé sledování a monitorování má pokračovat až do pacientova uzdravení.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptika, jiná antipsychotika, ATC kód: N05AX13

Xeplion obsahuje racemickou směs (+) a (-) paliperidonu.

### Mechanismus účinku

Paliperidon je selektivní blokátor monoaminových účinků, jehož farmakologické vlastnosti jsou odlišné od tradičních neuroleptik. Paliperidon se silně váže na serotoninergní 5-HT<sub>2</sub> receptory a dopaminergní D<sub>2</sub> receptory. Paliperidon také blokuje alfa 1-adrenergní receptory a v menším rozsahu rovněž H<sub>1</sub>-histaminergní a alfa 2-adrenergní receptory. Farmakologická účinnost (+) a (-) enantiomerů paliperidonu je kvalitativně i kvantitativně podobná.

Paliperidon se neváže na cholinergní receptory. Přestože je paliperidon silným D<sub>2</sub>-antagonistou, o kterých se předpokládá, že zmírňují pozitivní příznaky schizofrenie, působí méně katalepticky a snižuje motorické funkce v menším rozsahu než tradiční neuroleptika. Dominující centrální serotoninový antagonismus může snížit tendenci paliperidonu vyvolat extrapyramidové nežádoucí účinky.

## Klinická účinnost

### *Akutní léčba schizofrenie*

Účinnost přípravku Xeplion při akutní léčbě schizofrenie byla stanovena ve čtyřech krátkodobých (jedno 9týdenní a tři 13týdenní) dvojitě zaslepených randomizovaných placebem kontrolovaných hodnoceních s fixními dávkami u dospělých pacientů s akutní recidivou, kteří splnili kritéria DSM-IV pro schizofrenii. Fixní dávky přípravku Xeplion byly při těchto hodnoceních podávány ve dnech 1, 8 a 36 u 9týdenního hodnocení a v případě 13týdenních hodnocení navíc v den 64. Při akutní léčbě schizofrenie přípravkem Xeplion nebyla potřeba žádná další perorální suplementace antipsychotiky. Primární cílový parametr účinnosti byl definován jako snížení celkového skóre na stupnici pozitivních a negativních syndromů (PANSS), jak je uvedeno v následující tabulce. PANSS je validovaný vícepoložkový systém obsahující pět faktorů pro hodnocení pozitivních příznaků, negativních příznaků, dezorganizovaného myšlení, nekontrolovaného nepřátelství/podráždění a úzkosti/deprese. Funkce byla hodnocena pomocí stupnice osobní a sociální dovednosti (PSP). PSP je validovaná stupnice určená pro hodnocení klinickým lékařem, která slouží k měření osobní a sociální dovednosti ve čtyřech oblastech: společensky užitečné činnosti (práce a studium), osobní a společenské vztahy, sebepečení a rušivé a agresivní chování.

Při 13týdenním hodnocení (n = 636) porovnávajícím tři fixní dávky přípravku Xeplion (úvodní injekce 150 mg do deltového svalu, po které následovaly tři dávky do hýžděového nebo deltového svalu v množství 25 mg/4 týdny, 100 mg/4 týdny nebo 150 mg/4 týdny) s placebem, vykázaly všechny tři dávky přípravku Xeplion superioritu nad placebem při zvyšování celkového skóre PANSS. V tomto hodnocení byla u léčebné skupiny 100 mg/4 týdny a 150 mg/4 týdny, avšak nikoliv u skupiny 25 mg/4 týdny, prokázána statistická superiorita nad placebem s ohledem na skóre PSP. Tyto výsledky potvrzují účinnost během celého trvání léčby a zlepšení hodnoty PANSS, které bylo pozorováno již 4. dne s významným oddělením od placebo ve skupinách 25 mg a 150 mg přípravku Xeplion do 8. dne.

Výsledky dalších hodnocení poskytly statisticky významné výsledky ve prospěch přípravku Xeplion s výjimkou 50mg dávky v jednom hodnocení (viz tabulka níže).

Celkové skóre stupnice pro pozitivní a negativní syndromy schizofrenie (PANSS) - Změna od výchozích hodnot k cílové hodnotě - LOCF v hodnoceních R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 a R092670-PSY-3007: Soubor analýzy primární účinnosti					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Střední výchozí hodnota (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Střední hodnota změny (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	—	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Hodnota P (vs. placebo)	—	0,034		< 0,001	< 0,001
<b>R092670-PSY-3003</b>	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Střední výchozí hodnota (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Střední hodnota změny (SD)	-4,1 (21,01)	—	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Hodnota P (vs. placebo)	—		0,193	0,019	—
<b>R092670-PSY-3004</b>	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Střední výchozí hodnota (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Střední hodnota změny (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	—
Hodnota P (vs. placebo)	—	0,015	0,017	< 0,001	
<b>R092670-SCH-201</b>	n = 66	—	n = 63	n = 68	—

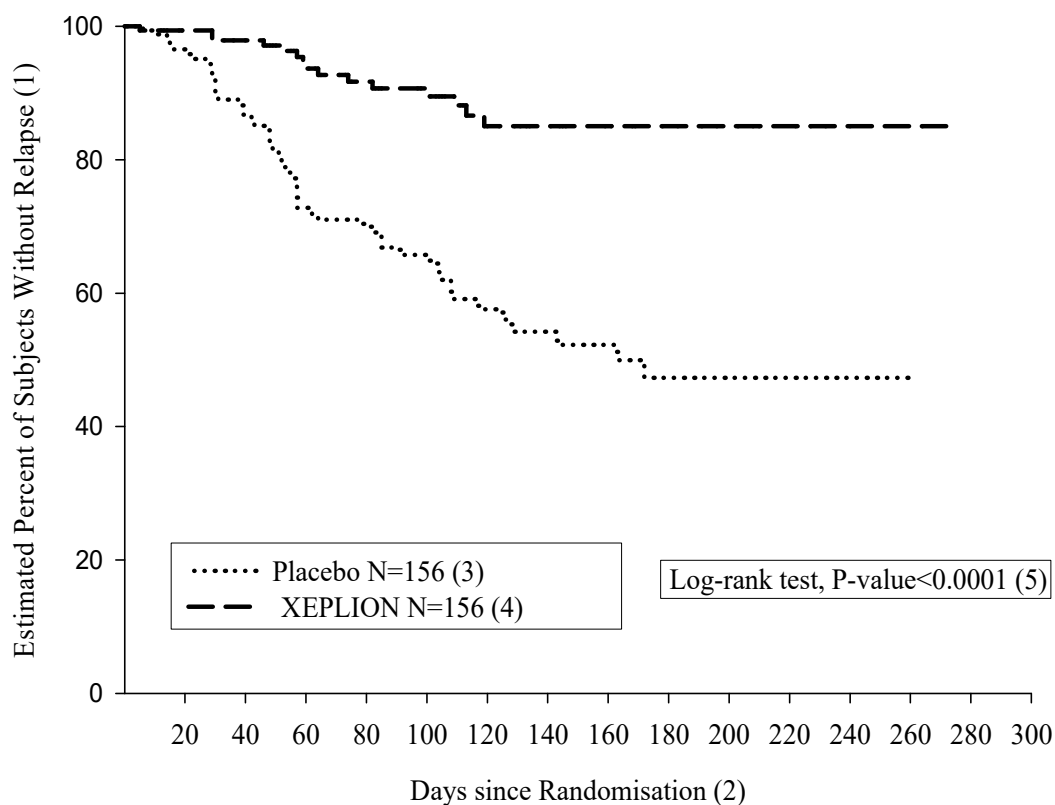
Sřední výchozí hodnota (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Sřední hodnota změny (SD)	6,2 (18,25)		-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	
Hodnota P (vs. placebo)	—		0,001	< 0,0001	

\* U hodnocení R092670-PSY-3007 byla všem pacientům ve skupinách léčených přípravkem Xeplion podána 1. den úvodní dávka 150 mg, po které následovala předepsaná dávka.

Poznámka: Negativní změna skóre signalizuje zlepšení.

#### Udržovací léčba příznaků a oddálení relapsu schizofrenie

Účinnost přípravku Xeplion při udržovací léčbě projevů a oddálení relapsu schizofrenie byla stanovena pomocí dlouhodobějšího placebem kontrolovaného dvojitě zaslepeného hodnocení s flexibilní dávkou, kterého se účastnilo 849 dospělých pacientů v produktivním věku splňujících kritéria DSM-IV pro schizofrenii. Toto hodnocení zahrnovalo 33týdenní fázi otevřené akutní léčby a stabilizace, po které následovala fáze randomizace ve dvojitě zaslepeném uspořádání kontrolovaná placebem pro sledování relapsu a 52týdenní otevřené období pokračovací léčby. Při tomto hodnocení byl Xeplion podáván měsíčně v dávkách 25, 50, 75 a 100 mg. Dávka 75 mg byla povolena pouze pro 52týdenní otevřenou pokračovací léčbu. Pacientům byly na počátku podávány flexibilní dávky (25 - 100 mg) přípravku Xeplion během 9týdenního přechodového období, po kterém následovalo udržovací období v délce 24 týdnů, kdy se u pacientů požadovalo skóre PANSS  $\leq 75$ . Úpravy dávkování byly povoleny pouze během prvních 12 týdnů udržovacího období. Celkem 410 stabilizovaných pacientů bylo randomizováno buď do skupiny s přípravkem Xeplion [střední doba trvání 171 dnů (rozmezí 1 až 407 dnů)] nebo do skupiny s placebem [střední doba trvání 105 dnů (rozmezí 8 až 441 dnů)], a to až do doby, než se u nich objevily příznaky relapsu schizofrenie ve fázi dvojitě zaslepení s proměnlivým trváním. Hodnocení bylo časně ukončeno z důvodu účinnosti, kdy byla prokázána významně delší doba do relapsu ( $p < 0,0001$ , viz obrázek 1) u pacientů léčených přípravkem Xeplion ve srovnání s placebem (poměr rizik = 4,32; 95% interval spolehlivosti (CI): 2,4 - 7,7).



**Obrázek 1:** Kaplan-Meierův graf času do relapsu – Interim analýza (soubor interim analýzy ITT (Intent-to-Treat))

- (1) Odhadovaný procentní podíl pacientů bez relapsu
- (2) Počet dnů od randomizace
- (3) Placebo N = 156
- (4) Xeplion N = 156
- (5) Log-rank test, hodnota  $P < 0,0001$

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Xeplion u všech podskupin pediatrické populace u schizofrenie. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce a distribuce

Paliperidon-palmitát je proléčivo paliperidon ester kyseliny palmitové. Vzhledem k mimořádně nízké rozpustnosti ve vodě se po nitrosvalovém injekčním podání paliperidon-palmitát pomalu rozpouští a poté je hydrolyzován na paliperidon a absorbován do systémového oběhu. Po nitrosvalovém podání jednorázové dávky se plazmatické koncentrace paliperidonu postupně zvyšují a vrcholových plazmatických koncentrací je dosaženo za střední dobu  $T_{max}$  v délce 13 dnů. Uvolňování léčivé látky začíná již 1. dne a trvá nejméně 4 měsíce.

Při nitrosvalovém podání jednorázových dávek (25 - 150 mg) do deltového svalu byla pozorována průměrně o 28 % vyšší hodnota  $C_{max}$  ve srovnání s injekčním podáním do hýžděového svalu. Dvě inicializační nitrosvalová injekční podání 150 mg 1. dne a 100 mg 8. dne pomáhají rychle dosáhnout terapeutických koncentrací. Profil uvolňování a režim dávkování přípravku Xeplion zaručuje setrvalé terapeutické koncentrace. Celková expozice paliperidonu po podání přípravku Xeplion byla úměrná dávce v dávkovém rozmezí 25 - 150 mg a méně úměrná dávce pro  $C_{max}$  při dávkách překračujících 50 mg. Střední poměr mezi vrcholem (peak)/nejnižším bodem (trough) v rovnovážném stavu pro dávku 100 mg přípravku Xeplion byl 1,8 po podání do hýžděového svalu a 2,2 po podání do deltového svalu. Medián zdánlivého poločasu paliperidonu po podání přípravku Xeplion v dávkovém rozmezí 25 - 150 mg se pohyboval mezi 25 a 49 dny.

Absolutní biologická dostupnost paliperidon-palmitátu po podání přípravku Xeplion je 100 %.

Po podání paliperidon-palmitátu se vzájemně přeměňují (+) a (-) enantiomery paliperidonu a dosahuje se poměru AUC (+) k (-) přibližně 1,6 - 1,8.

Vazba na plazmatické bílkoviny racemického paliperidonu je 74 %.

### Biotransformace a eliminace

Týden po podání jedné perorální dávky 1 mg  $^{14}C$ -paliperidonu s okamžitým uvolňováním bylo vyloučeno 59 % podané dávky v nezměněné formě do moče, což poukazuje na to, že paliperidon není výrazně metabolizován játry. Přibližně 80 % z podané radioaktivity bylo nalezeno v moči a 11 % ve stolici. *In vivo* byly identifikovány čtyři způsoby metabolizace, ale žádný neznamenal více než 6,5 % z podané dávky: dealkylace, hydroxylace, dehydrogenace a štěpení benzisoxazolu. I když studie *in vitro* naznačovaly úlohu CYP2D6 a CYP3A4 v metabolismu paliperidonu, nebyly získány žádné důkazy *in vivo*, že se tyto izoenzymy významně podílejí na metabolismu paliperidonu. Populační farmakokinetické analýzy neprokázaly znatelný rozdíl zjevné clearance perorálně podaného paliperidonu mezi rychlými a pomalými metabolizátory substrátů CYP2D6. Ve studiích *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy bylo prokázáno, že paliperidon neinhibuje významným způsobem metabolismus léčiv, která jsou metabolizována izoenzymy cytochromu P450, zahrnujícími CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a CYP3A5.

Studie *in vitro* prokázaly, že paliperidon je substrátem P-glykoproteinu a ve vysokých koncentracích je jeho slabým inhibitorem. Údaje *in vivo* nejsou k dispozici a klinický význam není znám.

#### Porovnání injekčního podávání paliperidon-palmitátu s dlouhodobým účinkem s perorálním paliperidonem s prodlouženým uvolňováním

Xeplion je koncipován tak, aby dodával paliperidon v průběhu jednoho měsíce, zatímco perorálně podávaný paliperidon s prodlouženým uvolňováním se podává každodenně. Zahajovací režim pro Xeplion (150 mg/100 mg do deltového svalu 1. dne/8. dne) je koncipován tak, aby bylo rychle dosaženo rovnovážných koncentrací paliperidonu při zahajování léčby bez užívání perorální suplementace.

Obecně se celkové výchozí plazmatické hladiny při použití přípravku Xeplion pohybovaly v expozičním rozsahu, který byl pozorován u perorálně podávaného paliperidonu s prodlouženým uvolňováním v dávkách 6 - 12 mg. Prostřednictvím zahajovacího režimu pro Xeplion bylo možno u pacientů zachovat hodnotu v rozmezí expozice, která platí pro perorálně podávaný paliperidon s prodlouženým uvolňováním v dávkách 6 - 12 mg, a to i ve dnech snížené koncentrace před podáním další dávky (8. den a 36. den). Vzhledem k rozdílu ve středních farmakokinetických profilech těchto dvou léčivých přípravků je při přímém srovnávání jejich farmakokinetických vlastností nezbytná zvýšená opatrnost.

#### Porucha funkce jater

Paliperidon není významně metabolizován v játrech. Ačkoliv nebyl Xeplion studován u pacientů s poruchou funkce jater, u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není požadována úprava dávkování. Ve studii s perorálním paliperidonem u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) byly plazmatické koncentrace volného paliperidonu podobné jako u zdravých jedinců. Paliperidon nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s různými stupni funkce ledvin byla studována eliminace jednorázové perorální dávky paliperidonu ve formě 3mg tablety s prodlouženým uvolňováním. Vylučování paliperidonu klesalo se snižující se odhadovanou hodnotou clearance kreatininu. Celková clearance paliperidonu byla snížena průměrně o 32 % u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin ( $CrCl = 50$  až  $< 80$  ml/min), o 64 % u středně těžké poruchy funkce ledvin ( $CrCl = 30$  až  $< 50$  ml/min) a o 71 % u těžké poruchy funkce ledvin ( $CrCl = 10$  až  $< 30$  ml/min), což odpovídá průměrně 1,5-, 2,6-, resp. 4,8násobnému zvýšení expozice ( $AUC_{inf}$ ) ve srovnání se zdravými jedinci. Na základě omezeného počtu pozorování prováděných s přípravkem Xeplion u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin a farmakokinetických simulací se doporučuje snížení dávky (viz bod 4.2).

#### Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza neprokázala žádný důkaz rozdílů ve farmakokinetice souvisejících s věkem.

#### Index tělesné hmotnosti (BMI)/tělesná hmotnost

Farmakokinetická hodnocení paliperidon-palmitátu prokázala poněkud nižší (10 - 20 %) plazmatické koncentrace paliperidonu u pacientů s nadváhou nebo obézních pacientů ve srovnání s pacienty s normální tělesnou hmotností (viz bod 4.2).

#### Rasové rozdíly

Populační farmakokinetická analýza dat z hodnocení perorálně podávaného paliperidonu neprokázala rasově závislé rozdíly ve farmakokinetice paliperidonu po podání přípravku Xeplion.



## Pohlaví

Mezi muži a ženami nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly.

## Vliv kouření

Na základě studií *in vitro* s lidskými jaterními enzymy nebyl paliperidon substrátem pro CYP1A2; kouření by proto nemělo mít vliv na farmakokinetiku paliperidonu. Vliv kouření na farmakokinetiku paliperidonu nebyl u přípravku Xeplion hodnocen. Populační farmakokinetická analýza založená na údajích získaných pro perorálně podávané tablety paliperidonu s prodlouženým uvolňováním prokázala mírné snížení expozice paliperidonu u kuřáků v porovnání s nekuřáky. Tento rozdíl se však nejeví jako klinicky významný.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie toxicity po opakovaném nitrosvalovém injekčním podání paliperidon-palmitátu (1 měsíční léková forma) a perorálním podání paliperidonu laboratorním potkanům a psům prokázaly hlavně farmakologické účinky, jako je sedace, a účinky zprostředkované prolaktinem na mléčnou žlázu a genitálie. U laboratorních zvířat, kterým byl podán paliperidon-palmitát, byla v místě vpichu do svalu pozorována zánětlivá reakce. Příležitostně došlo k tvorbě abscesu.

Ve studiích reprodukční toxicity s perorálně podávaným risperidonem u laboratorních potkanů, který je u potkanů a člověka rychle metabolizován na paliperidon, bylo pozorováno snížení porodní hmotnosti a přežití mláďat. Při nitrosvalovém podávání paliperidon-palmitátu březím potkanům až do nejvyšší dávky (160 mg/kg/den), což odpovídá 4,1násobku hladiny expozice u člověka při nejvyšší doporučené dávce 150 mg, nebyla pozorována embryotoxicita ani malformace. Ostatní antagonisté dopaminu, pokud jsou podávány březím zvířatům, měly negativní účinky na učení a motorický vývoj mláďat.

Paliperidon-palmitát ani paliperidon nebyly genotoxické. Ve studiích kancerogenity po perorálním podání risperidonu laboratorním potkanům a myším bylo pozorováno zvýšení adenomů hypofýzy (myši), endokrinních adenomů pankreatu (laboratorní potkani) a adenomů mléčné žlázy (oba zvířecí druhy). Kancerogenní potenciál paliperidon-palmitátu injekčně podávaného do svalu byl hodnocen na potkanech. U samic potkanů došlo při dávce 10, 30 a 60 mg/kg/měsíc ke statisticky významnému zvýšení adenokarcinomů mléčné žlázy. U samců potkanů se prokázalo statisticky významné zvýšení adenomů a karcinomů mléčné žlázy při dávce 30 a 60 mg/kg/měsíc, což odpovídá 1,2- resp. 2,2násobku úrovně expozice při nejvyšší dávce 150 mg doporučené pro člověka. Tyto nádory mohou souviset s prodlouženým dopaminovým D2 antagonismem a hyperprolaktinemií. Význam nálezů těchto nádorů u hlodavců není z hlediska rizika pro člověka znám.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Polysorbát 20  
Makrogol 4 000  
Monohydrát kyseliny citronové  
Hydrogenfosforečnan sodný  
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Hydroxid sodný (k úpravě pH)  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### 100 mg

1 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (cyklický olefinový kopolymer) s pístem, zábranou zpětného posuvu a krytkou špičky (brombutylová pryž), s bezpečnostní jehlou 22G 1½ palce (0,72 mm x 38,1 mm) a bezpečnostní jehlou 23G 1 palec (0,64 mm x 25,4 mm).

#### 150 mg

1,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (cyklický olefinový kopolymer) s pístem, zábranou zpětného posuvu a krytkou špičky (brombutylová pryž), s bezpečnostní jehlou 22G 1½ palce (0,72 mm x 38,1 mm) a bezpečnostní jehlou 23G 1 palec (0,64 mm x 25,4 mm).

Velikosti balení:

Balení obsahuje 1 předplněnou injekční stříkačku a 2 jehly.

Balení pro zahájení léčby:

Jedno balení obsahuje 1 balení přípravku Xeplion 150 mg a 1 balení přípravku Xeplion 100 mg.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/11/672/006

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 4. března 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 16. prosince 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ  
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgie

## **B. PODMÍNKY REGISTRACE**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xeplion 25 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním  
Paliperidonum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas v množství ekvivalentním paliperidonum 25 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: polysorbát 20, makrogol 4 000, monohydrát kyseliny citronové, hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním.  
1 předplněná injekční stříkačka o obsahu 0,25 ml  
2 jehly

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intramuskulární podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/672/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xeplion 25 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Xeplion 25 mg injekce  
Paliperidonum  
i.m.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

25 mg

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xeplion 50 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním  
Paliperidonum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas v množství ekvivalentním paliperidonum 50 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: polysorbát 20, makrogol 4 000, monohydrát kyseliny citronové, hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

**Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním.**

1 předplněná injekční stříkačka o obsahu 0,5 ml  
2 jehly

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intramuskulární podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/672/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xepion 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Xeplion 50 mg injekce  
Paliperidonum  
i.m.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

50 mg

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xeplion 75 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním  
Paliperidonum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas v množství ekvivalentním paliperidonum 75 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: polysorbát 20, makrogol 4 000, monohydrát kyseliny citronové, hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním.  
1 předplněná injekční stříkačka o obsahu 0,75 ml  
2 jehly

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intramuskulární podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/672/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xeplion 75 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Xeplion 75 mg injekce  
Paliperidonum  
i.m.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

75 mg

**6. JINÉ**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xeplion 100 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním  
Paliperidonum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas v množství ekvivalentním paliperidonum 100 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: polysorbát 20, makrogol 4 000, monohdrát kyseliny citronové, hydrogenfosforečnan sodný, monohdrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

**Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním.**

1 předplněná injekční stříkačka o obsahu 1 ml  
2 jehly

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intramuskulární podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/672/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xepion 100 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Xeplion 100 mg injekce  
Paliperidon  
i.m.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

100 mg

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xeplion 150 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním  
Paliperidon

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas v množství ekvivalentním paliperidonum 150 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: polysorbát 20, makrogol 4 000, monohdrát kyseliny citronové, hydrogenfosforečnan sodný, monohdrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

**Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním.**

1 předplněná injekční stříkačka o obsahu 1,5 ml  
2 jehly

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intramuskulární podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/672/005

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xeplion 150 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Xeplion 150 mg injekce  
Paliperidonum  
i.m.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

150 mg

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY VNĚJŠÍ ŠTÍTEK (S BLUE BOXEM)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xeplion 150 mg  
Xeplion 100 mg  
injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním  
Paliperidonum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Xeplion 150 mg: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas v množství ekvivalentním paliperidonum 150 mg.  
Xeplion 100 mg: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas v množství ekvivalentním paliperidonum 100 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: polysorbát 20, makrogol 4 000, monohydrát kyseliny citronové, hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním.

Balení pro zahájení léčby

Jedno balení obsahuje 2 předplněné injekční stříkačky:

1 předplněná injekční stříkačka s paliperidonem 150 mg o obsahu 1,5 ml a 2 jehly

1 předplněná injekční stříkačka s paliperidonem 100 mg o obsahu 1 ml a 2 jehly

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intramuskulární podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/672/006

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xepion 150 mg  
xepion 100 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.



**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### **KRABIČKA (150MG PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA, SOUČÁST BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY – BEZ BLUE BOXU)**

#### **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xeplion 150 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním  
Paliperidonum

#### **2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas v množství ekvivalentním paliperidonum 150 mg.

#### **3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: polysorbát 20, makrogol 4 000, monohydrát kyseliny citronové, hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný, voda pro injekci.

#### **4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním.

Den 1

1 předplněná injekční stříkačka o obsahu 1,5 ml

2 jehly

#### **5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intramuskulární podání

#### **6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### **7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

#### **8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/672/006

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xep lion 150 mg

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### **KRABIČKA (100MG PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA, SOUČÁST BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY – BEZ BLUE BOXU)**

#### **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xeplion 100 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním  
Paliperidonum

#### **2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas v množství ekvivalentním paliperidonum 100 mg.

#### **3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: polysorbát 20, makrogol 4 000, monohydrát kyseliny citronové, hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný, voda pro injekci.

#### **4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním.

Den 8

1 předplněná injekční stříkačka o obsahu 1 ml

2 jehly

#### **5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intramuskulární podání

#### **6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### **7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

#### **8. POUŽITELNOST**

EXP

#### **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/672/006

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xeplion 100 mg

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

**Xeplion 25 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním**  
**Xeplion 50 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním**  
**Xeplion 75 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním**  
**Xeplion 100 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním**  
**Xeplion 150 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním**

Paliperidonum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Xeplion a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xeplion používat
3. Jak se Xeplion používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Xeplion uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Xeplion a k čemu se používá**

Xeplion obsahuje léčivou látku paliperidon, která patří do skupiny antipsychotických léků a používá se jako udržovací léčba příznaků schizofrenie u dospělých pacientů stabilizovaných na paliperidonu nebo risperidonu.

Pokud jste v minulosti reagoval(a) na paliperidon nebo risperidon a měl(a) jste mírné nebo středně závažné příznaky, může lékař zahájit léčbu přípravkem Xeplion bez předchozí stabilizace paliperidonem nebo risperidonem.

Schizofrenie je onemocnění s „pozitivními“ a „negativními“ příznaky. Pozitivní znamená přebytek příznaků, které normálně nejsou přítomny. Osoba se schizofrenií může například slyšet hlasy nebo vidět věci, které neexistují (označují se jako halucinace), může věřit věcem, které nejsou skutečné (označují se jako bludy), nebo může být neobvykle podezřívavá. Negativní znamená absenci chování nebo pocitů, které jsou normálně přítomny. Osoba se schizofrenií se může například zdát staženou do sebe, může být emočně oploštělá nebo může mít potíže s jasným a logickým vyjadřováním. Lidé s tímto onemocněním mohou také pociťovat depresi, úzkost, provinilost nebo napětí.

Xeplion může pomoci zmírnit příznaky Vašeho onemocnění a zabránit jim, aby se vracely.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xeplion používat**

##### **Nepoužívejte Xeplion**

- jestliže jste alergický(á) na paliperidon nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na jiné antipsychotikum včetně risperidonu.

## Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Xeplion se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Tento přípravek nebyl studován u starších pacientů s demencí. U starších pacientů s demencí, kteří jsou léčeni podobnými léčivými přípravky, může však být zvýšené riziko cévní mozkové příhody nebo úmrtí (viz bod 4, Možné nežádoucí účinky).

Všechny léky mají nežádoucí účinky. Některé nežádoucí účinky tohoto přípravku mohou zhoršovat příznaky jiných onemocnění. Proto je důležité, abyste se svým lékařem prodiskutoval(a) jakýkoli z následujících stavů, které se mohou potenciálně zhoršit při léčbě tímto přípravkem:

- jestliže máte Parkinsonovu chorobu
- jestliže u Vás bylo v minulosti zjištěno onemocnění, jehož příznaky jsou vysoká teplota a svalová ztuhlost (rovněž označované jako neuroleptický maligní syndrom)
- jestliže jste u sebe někdy zaznamenal(a) neobvyklé pohyby jazyka nebo obličejů (tardivní dyskineze)
- jestliže víte, že jste měl(a) v minulosti nízkou hladinu bílých krvinek v krvi (což mohlo, ale nemuselo, být způsobeno jinými léčivými přípravky)
- jestliže máte diabetes (cukrovku) nebo jste k němu náchylný(á)
- jestliže máte nádorové onemocnění prsu nebo nádor na hypofýze (podvěsek mozkový)
- jestliže kvůli srdečnímu onemocnění nebo léčbě srdečního onemocnění máte tendenci k nízkému krevnímu tlaku
- jestliže máte nízký krevní tlak po náhlém postavení se nebo posazení se
- jestliže máte epilepsii
- jestliže máte potíže s ledvinami
- jestliže máte potíže s játry
- jestliže u Vás dochází k prodloužené a/nebo bolestivé erekci
- jestliže máte obtíže s regulací teploty tělesného jádra nebo s přehříváním
- jestliže máte neobvykle vysokou hladinu hormonu prolaktinu v krvi nebo máte nádor, který je pravděpodobně závislý na prolaktinu
- jestliže jste Vy nebo někdo z rodiny měl(a) v minulosti krevní sraženiny, protože antipsychotika jsou spojována s jejich tvorbou.

Jestliže se Vás týká kterýkoli z výše uvedených stavů, informujte o tom svého lékaře, aby Vám případně mohl upravit dávkování nebo po nějakou dobu více sledovat Váš zdravotní stav.

Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených tímto přípravkem byly velmi vzácně pozorovány nebezpečně nízké počty určitého typu bílých krvinek, které jsou třeba pro boj s infekcí v krvi, může Vám lékař kontrolovat počet bílých krvinek.

I když jste dříve snášel(a) perorální (užívaný ústy) paliperidon nebo risperidon, po podání injekce přípravku Xeplion se může vzácně objevit alergická reakce. Vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví vyrážka, otok hrdla, svědění nebo problémy s dýcháním, protože to mohou být příznaky závažné alergické reakce.

Tento přípravek může způsobovat nárůst tělesné hmotnosti. Významný nárůst tělesné hmotnosti může negativně ovlivnit Váš zdravotní stav. Lékař by tedy měl pravidelně kontrolovat Vaši tělesnou hmotnost.

Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených tímto přípravkem byla pozorována cukrovka (diabetes mellitus) nebo její zhoršení, měl by Vám lékař kontrolovat známky vysoké hladiny cukru v krvi. U pacientů s již existující cukrovkou je nutno kontrolovat hladiny glukózy v krvi pravidelně.

Vzhledem k tomu, že tento přípravek může omezovat nucení ke zvracení, existuje možnost, že může zakrýt normální tělesnou reakci při požití toxických látek nebo jiné zdravotní potíže. Během oční operace šedého očního zákalu (katarakty) se zornice (černý kruh ve středu oka) nemusí zvětšovat podle potřeby. Také může v průběhu operace dojít ke změknutí duhovky (barevné části oka),



což může vést k poškození oka. Pokud plánujete podstoupit operaci oka, ujistěte se, že jste řekl(a) svému očnímu lékaři, že používáte tento přípravek.

### **Děti a dospívající**

Tento přípravek nesmějí používat děti a dospívající do 18 let věku.

### **Další léčivé přípravky a Xeplion**

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Používání tohoto přípravku spolu s karbamazepinem (lék k léčbě epilepsie a stabilizaci nálady) může vyžadovat úpravu dávky tohoto přípravku.

Vzhledem k tomu, že tento přípravek účinkuje především v mozku, může vzájemné ovlivňování s jinými léky, které rovněž působí v mozku, způsobit vystupňování nežádoucích účinků jako je ospalost nebo jiné účinky na činnost mozku podobně jako jiné psychiatrické přípravky, opioidy, antihistaminika nebo léky na spaní.

Vzhledem k tomu, že tento přípravek může snižovat krevní tlak, je zapotřebí postupovat opatrně při jeho používání spolu s jinými léky, které snižují krevní tlak.

Tento přípravek může snižovat účinek léků proti Parkinsonově chorobě a syndromu neklidných nohou (např. levodopa).

Tento přípravek může způsobovat poruchy v elektrokardiogramu (EKG) projevující se dlouhou dobou, kterou potřebuje elektrický impuls k průchodu určitou částí srdce (označuje se termínem „prodloužení intervalu QT“). Mezi další léky, které vykazují tento účinek, patří některé léky užívané k léčbě srdečního rytmu nebo infekce a další antipsychotika.

Pokud jste náchylný(á) ke křečím, může tento přípravek zvyšovat možnost jejich vzniku. Mezi další léky, které vykazují tento účinek, patří některé léky užívané k léčbě deprese nebo infekce a další antipsychotika.

Přípravek Xeplion má být používán s opatrností společně s léky, které zvyšují aktivitu centrálního nervového systému (psychostimulancia, jako je methylofenidát).

### **Xeplion s alkoholem**

Vyvarujte se pití alkoholu.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Tento přípravek nesmíte používat během těhotenství, pokud jste se o tom neporadila se svým lékařem. Následující příznaky se mohou objevit u novorozenců, jejichž matky používaly tento přípravek v posledním trimestru (posledních třech měsících těhotenství): třes, svalová ztuhlost a/nebo slabost, ospalost, rozrušení, dýchací potíže a potíže při kojení. Jestliže se u Vašeho dítěte objeví kterýkoliv z těchto příznaků, obraťte se na svého lékaře.

Tento přípravek může přejít z matky na dítě prostřednictvím mateřského mléka a může ohrozit dítě. Pokud používáte tento přípravek, neměla byste kojit.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Během léčby tímto přípravkem se mohou vyskytnout závratě, extrémní únava a zrakové obtíže (viz bod 4). Je zapotřebí s tím počítat při činnostech, které vyžadují plnou pozornost, např. při řízení dopravních prostředků nebo obsluze přístrojů či strojů.

### **Xeplion obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **3. Jak se Xeplion používá**

Tento přípravek podává lékař nebo jiný zdravotnický pracovník. Lékař Vám sdělí, kdy máte dostat další injekci. Je důležité, abyste nezmeškal(a) naplánovanou dávku. Pokud nejste schopen(a) dodržet termín návštěvy lékaře, co nejdříve mu zavolejte a dohodněte nový termín.

První injekci (150 mg) a druhou injekci (100 mg) tohoto přípravku dostanete do ramene přibližně v týdenním odstupu. Poté budete dostávat injekci (v rozmezí od 25 mg do 150 mg) buď do ramene nebo hýždě jednou za měsíc.

Přechází-li lékař z dlouhodobě účinkující injekce s risperidonem na tento přípravek, dostanete první injekci tohoto přípravku (v rozmezí od 25 mg do 150 mg) buď do ramene nebo hýždě v den, na který byla plánována Vaše další injekce. Poté budete dostávat injekci (v rozmezí od 25 mg do 150 mg) buď do ramene nebo hýždě jednou za měsíc.

V závislosti na Vašich příznacích může lékař v době Vaší plánované měsíční injekce buď zvýšit nebo snížit množství léčivého přípravku, které dostáváte, o jednu úroveň dávky.

#### Pacienti s problémy s ledvinami

Váš lékař může upravit dávku tohoto přípravku na základě funkce ledvin. Pokud máte lehkou poruchu funkce ledvin, lékař Vám může předepsat nižší dávku. Pokud máte středně těžkou nebo těžkou poruchu funkce ledvin, neměl by se tento přípravek používat.

#### Starší osoby

Jste-li starší osoba a máte sníženou funkci ledvin, lékař Vám může předepsat nižší dávku.

#### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Xeplion, než jste měl(a)**

Tento lék Vám bude podáván pod lékařským dohledem, a proto je podání příliš velkého množství nepravděpodobné.

U pacientů, kterým bylo podáno příliš mnoho paliperidonu, se mohou objevit následující příznaky: ospalost nebo útlum, zrychlený srdeční tep, nízký krevní tlak, abnormální nálezy na elektrokardiogramu (záznam elektrické aktivity srdce) nebo pomalé či abnormální pohyby obličeje, těla nebo horních či dolních končetin.

#### **Jestliže jste přestal(a) používat Xeplion**

Pokud přestanete dostávat injekce, účinky léku vymizí. Tento přípravek nesmíte přestat používat, pokud Vám to nedoporučí lékař, protože by se mohly znovu objevit příznaky Vašeho onemocnění.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

#### **Okamžitě oznamte svému lékaři, pokud:**

- se u Vás objeví krevní sraženiny v žilách, obzvláště nohou (mezi příznaky patří otok, bolest a zarudnutí nohou), které mohou krevním řečištěm putovat do plic a způsobovat dýchací

problémy a bolest na hrudi. Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

- máte demenci a dojde u Vás k náhlé změně duševního stavu nebo se objeví náhlá slabost nebo necitlivost obličeje, paží nebo nohou, zejména pouze na jedné straně, nebo nezřetelná řeč, i když jen na krátký okamžik. Může se jednat o příznaky cévní mozkové příhody.
- se objeví horečka, ztuhlost svalů, pocení nebo snížená úroveň vědomí (onemocnění zvané „neuroleptický maligní syndrom“). Může být nutná okamžitá léčba.
- jste muž a máte prodlouženou nebo bolestivou erekci. To se nazývá priapismus. Může být nutná okamžitá léčba.
- se objeví mimovolní rytmické pohyby jazyka, úst a obličeje. Může být nutné ukončit léčbu paliperidonom.
- se u Vás objeví závažná alergická reakce projevující se horečkou, otokem úst, obličeje, rtů nebo jazyka, dušností, svěděním, kožní vyrážkou a někdy poklesem krevního tlaku (tedy tzv. „anafylaktická reakce“). Dokonce i když jste dříve snášel(a) perorální (užívaný ústy) risperidon nebo perorální paliperidon, mohou se u Vás vzácně objevit alergické reakce po podání injekce paliperidonu.
- se u Vás plánuje operace oka, zcela určitě svého očního lékaře informujte, že dostáváte tento lék. Během operace oka kvůli zákalu čočky (katarakta, šedý zákal) se může během zákroku objevit vlající duhovka (barevná část oka) (tento jev je znám jako „syndrom plovoucí duhovky“), což může vést k poškození oka.
- víte, že máte v krvi nebezpečně nízký počet určitého typu bílých krvinek, potřebných k boji s infekcí.

Mohou se vyskytnout následující nežádoucí účinky:

**Velmi časté nežádoucí účinky: mohou postihnout více než 1 z 10 osob**

- obtíže s usínáním nebo se spánkem.

**Časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 osob**

- příznaky nachlazení, infekce močových cest, příznaky podobné chřipce
- Xeplion může zvyšovat hladiny hormonu zvaného „prolaktin“, což se projeví při rozborech krve (a může nebo nemusí to vést k objevení se příznaků). Vyskytnou-li se příznaky zvýšené hladiny prolaktinu, mohou (u mužů) zahrnovat otok prsou, problémy s dosažením nebo udržením erekce nebo jiné sexuální poruchy; (u žen) mohou zahrnovat neobvyklý pocit v prsou, výtok mléka z prsou, vynechávání menstruace nebo jiné problémy s menstruací.
- zvýšení hladiny cukru v krvi, nárůst tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti, snížení chuti k jídlu
- podrážděnost, deprese, úzkost
- parkinsonismus: Tento stav může zahrnovat pomalé nebo neobvyklé pohyby, pocit ztuhlosti svalů nebo napětí ve svalech (což vede k trhavým pohybům) a někdy dokonce pocit náhlé zástavy pohybu a poté jeho pokračování. Dalšími příznaky parkinsonismu jsou pomalá šouravá chůze, klidový třes, zvýšená tvorba slin a/nebo slinění a ztráta výrazu v obličeji.
- neklid, pocit ospalosti nebo snížené pozornosti
- dystonie: jedná se o stav, který zahrnuje pomalé nebo prodloužené mimovolní stahy svalů. I když může postihnout jakoukoli část těla (a může vést k neobvyklému držení těla), dystonie často postihuje svaly v obličeji, včetně nenormálních pohybů očí, úst, jazyka nebo čelisti.
- závrať
- dyskineze: jedná se o stav, který zahrnuje mimovolní pohyby svalů a může zahrnovat opakující se stahy nebo svíjivé pohyby nebo záškuby.
- třes
- bolest hlavy
- rychlý tlukot srdce
- vysoký krevní tlak
- kašel, ucpaný nos
- bolest břicha, zvracení, pocit na zvracení, zácpa, průjem, špatné zažívání, bolest zubů
- zvýšení hodnot jaterních transamináz v krvi

- bolest kostí nebo svalů, bolest zad, bolest kloubů
- ztráta menstruace
- horečka, slabost, únava
- reakce v místě injekce včetně svědění, bolesti nebo otoku.

**Méně časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 ze 100 osob**

- zápal plic, zánět průdušek (bronchitida), infekce dýchacích cest, infekce vedlejších nosních dutin, infekce močového měchýře, infekce ucha, plísňové infekce nehtů, angína, infekce kůže
- snížení počtu bílých krvinek, snížení počtu typu bílých krvinek, které Vás pomáhají chránit proti infekci, anemie (chudokrevnost)
- alergická reakce
- diabetes (cukrovka) nebo jeho zhoršení, zvýšení hladiny insulinu (hormon, který kontroluje hladiny cukru v krvi) v krvi
- zvýšení chuti k jídlu
- ztráta chuti k jídlu vedoucí k podvýživě a nízké tělesné hmotnosti
- zvýšení hladiny triacylglycerolů (tuků) v krvi, zvýšení hladiny cholesterolu v krvi
- poruchy spánku, povznesená nálada (mánie), snížení sexuální touhy, nervozita, noční můry
- tardivní dyskineze (svíjivé nebo trhavé pohyby v obličeji, jazyka nebo jiných částí těla, které nemůžete kontrolovat). Okamžitě oznamte svému lékaři, pokud se u Vás vyskytnou mimovolní rytmické pohyby jazyka, úst nebo obličeje. Může být nutno ukončit podávání tohoto přípravku.
- mdloba, neustálá potřeba pohybovat některou částí těla, závrať po postavení se, porucha pozornosti, problémy s řečí, ztráta normální chuti, snížená citlivost kůže na bolest a dotek, brnění, mravenčení nebo necitlivost kůže
- rozmazané vidění, infekce oka nebo zčervenání očí, suché oko
- pocit točení hlavy (závrť), zvonění v uších, bolest ucha
- přerušování vedení vzruchu mezi horní a dolní částí srdce, abnormální elektrická vodivost v srdci, prodloužení QT intervalu srdce (ukazatel vodivosti), rychlý tlukot srdce po postavení se, pomalý tlukot srdce, abnormální záznam elektrické vodivosti v srdci (na elektrokardiogramu/EKG), chvějivý nebo bušivý pocit v hrudi (palpitace)
- nízký krevní tlak, nízký krevní tlak po postavení se (vzhledem k tomu mohou někteří lidé používající tento přípravek cítit mdlobu, závrať nebo mohou po náhlém postavení se omdlít)
- dušnost, bolest v krku, krvácení z nosu
- nepříjemné pocity v břiše, infekce žaludku nebo střeva, obtíže s polykáním, sucho v ústech
- nadměrné nadýmání nebo plynatost
- zvýšení GGT (jaterní enzym zvaný gamaglutamyltransferáza) v krvi, zvýšení hladiny jaterních enzymů v krvi
- kopřivka, svědění, vyrážka, vypadávání vlasů, ekzém, suchá kůže, zarudnutí kůže, akné, absces (dutina vyplněná hnisem) pod kůží
- zvýšení CPK (kreatinfosfokinázy) v krvi, což je enzym, který se někdy uvolňuje při rozpadu svalů
- svalové stahy, ztuhlost kloubů, svalová slabost
- inkontinence (únik) moči, časté nucení na močení, bolest při močení
- erektilní dysfunkce, porucha ejakulace, vynechávání menstruace nebo jiné problémy s menstruací (u žen), zvětšení prsou u mužů, sexuální dysfunkce, bolest prsů, výtok mléka z prsů
- otok obličeje, úst, očí nebo rtů, otok těla, horních nebo dolních končetin
- zvýšení tělesné teploty
- změna způsobu chůze
- bolest na hrudi, nepříjemné pocity na hrudi, celkový pocit nemoci
- ztvrdnutí kůže
- pád

**Vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 1 000 osob**

- infekce oka
- zánět kůže způsobený roztoči, šupinatá svědivá pokožka hlavy nebo kůže

- zvýšení počtu eosinofilů (typ bílých krvinek) v krvi
- snížení počtu krevních destiček (krvinky, které pomáhají zastavit krvácení)
- třes hlavy
- nepřiměřené vylučování hormonu, který kontroluje objem moči
- cukr v moči
- život ohrožující komplikace nekontrolované cukrovky
- nízká hladina cukru v krvi
- nadměrný příjem tekutin
- ztuhnutí nebo nereagování při bdělosti (katatonie)
- zmatenost
- náměsíčnost
- nedostatek emocí
- neschopnost dosáhnout orgasmu
- neuroleptický maligní syndrom (zmatenost, snížení nebo ztráta vědomí, vysoká horečka a závažná ztuhlost svalů), problém s cévami v mozku včetně náhlého přerušování zásobování mozku krví (cévní mozková příhoda nebo „malá“ cévní mozková příhoda), neodpovídání na podněty, ztráta vědomí, snížená úroveň vědomí, křeče (epileptické záchvaty), porucha rovnováhy
- abnormální koordinace
- glaukom (zelený zákal, tj. zvýšení nitroočního tlaku)
- problémy s pohyby očí, protáčení očí, přecitlivělost očí na světlo, zvýšená tvorba slz, zarudnutí očí
- fibrilace síní (abnormální srdeční rytmus), nepravidelný tlukot srdce
- krevní sraženina v plicích, která způsobuje bolest na hrudi a potíže s dýcháním. Pokud zaznamenáte některý z těchto příznaků, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc
- krevní sraženina v cévách zejména v dolních končetinách (příznaky zahrnují otok, bolest a zarudnutí nohy). Objeví-li se u Vás kterýkoli z těchto příznaků, okamžitě vyhledejte lékaře.
- návaly
- problémy s dýcháním ve spánku (spánková apnoe)
- překrvení plic, překrvení dýchacích cest
- praskavé zvuky v plicích, sípání
- zánět slinivky břišní, otok jazyka, nemožnost udržet stolicí, velmi tvrdá stolice
- neprůchodnost střev
- rozpraskané rty
- kožní vyrážka spojená s lékem, zesílení kůže, lupy
- poškození svalových vláken a bolest svalů (rhabdomyolýza)
- otok kloubů
- nemožnost močit
- neobvyklý pocit v prsou, zvětšení žláz v prsou, zvětšení prsou
- vaginální výtok
- priapismus (prodloužená erekce, která může vyžadovat chirurgickou léčbu)
- velmi nízká tělesná teplota, zimnice, pocit žízně
- příznaky z vysazení léku
- nahromadění hnisu způsobené infekcí v místě injekce, hluboká kožní infekce, cysta v místě infekce, modřiny v místě injekce.

#### **Není známo: četnost nelze z dostupných údajů určit**

- nebezpečně nízký počet určitého typu bílých krvinek, potřebných k boji s infekcí
- závažná alergická reakce vyznačující se horečkou, otokem úst, obličeje, rtů nebo jazyka, dušností, svěděním, kožní vyrážkou a někdy poklesem krevního tlaku
- nebezpečně nadměrný příjem tekutin
- porucha příjmu potravy spojená se spánkem (jedení ve spánku)
- kóma v důsledku nekontrolované cukrovky
- nedostatek kyslíku v některých částech těla (kvůli sníženému průtoku krve)
- rychlé, mělké dýchání, zápal plic způsobený vdechnutím potravy, problémy s hlasem

- nedostatek pohybu střev, který způsobuje ucpaní střev
- zežloutnutí kůže a očí (žloutenka)
- závažná nebo život ohrožující vyrážka s puchýři a odlupující se kůží, která se může objevit v ústech, nose, očích, genitáliích a kolem nich a šířit se do dalších oblastí těla (Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza)
- závažná alergická reakce s otokem, která může postihnout hrdlo a vést k potížím s dechem
- změna barvy kůže
- abnormální držení těla
- novorozenci narození matkám používajícím přípravek Xeplion během těhotenství mohou mít nežádoucí účinky léčiva a/nebo příznaky z vysazení, jako je podrážděnost, pomalé nebo prodloužené svalové stahy, třes, ospalost, problémy s dýcháním a potíže s příjmem potravy
- pokles tělesné teploty
- odumřelé kožní buňky v místě vpichu injekce, vřed v místě vpichu injekce.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak Xeplion uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co Xeplion obsahuje**

Léčivou látkou je paliperidonum

Jedna předplněná injekční stříkačka přípravku Xeplion 25 mg obsahuje paliperidoni palmitas 39 mg v 0,25 ml.

Jedna předplněná injekční stříkačka přípravku Xeplion 50 mg obsahuje paliperidoni palmitas 78 mg v 0,5 ml.

Jedna předplněná injekční stříkačka přípravku Xeplion 75 mg obsahuje paliperidoni palmitas 117 mg v 0,75 ml.

Jedna předplněná injekční stříkačka přípravku Xeplion 100 mg obsahuje paliperidoni palmitas 156 mg v 1 ml.

Jedna předplněná injekční stříkačka přípravku Xeplion 150 mg obsahuje paliperidoni palmitas 234 mg v 1,5 ml.

Pomocnými látkami jsou:

Polysorbát 20

Makrogol 4 000

Monohydrát kyseliny citronové

Hydrogenfosforečnan sodný

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného

Hydroxid sodný (k úpravě pH)  
Voda pro injekci

### **Jak Xeplion vypadá a co obsahuje toto balení**

Xeplion je bílá až téměř bílá injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce.

Balení obsahuje 1 předplněnou injekční stříkačku a 2 jehly.

Balení pro zahájení léčby:

Balení obsahuje 1 balení přípravku Xeplion 150 mg a 1 balení přípravku Xeplion 100 mg.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

### **Výrobce**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### **Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

#### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

#### **Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### **Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

#### **Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**

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

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444  
medinfo@its.jnj.com

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.**

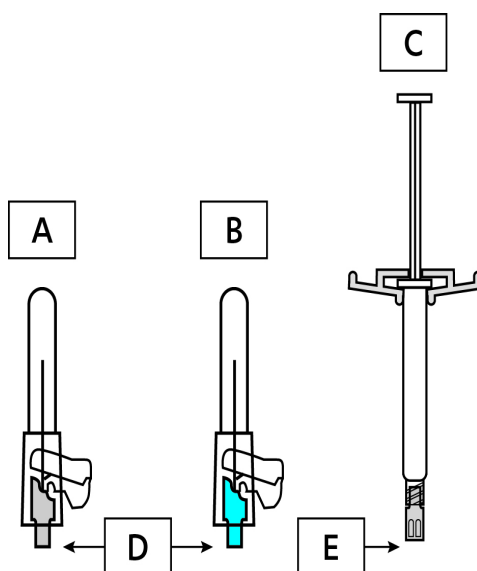


Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu/>.

**Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky a zdravotnický pracovník si ji musí přečíst zároveň s plnou informací o přípravku (Souhrnem údajů o přípravku).**

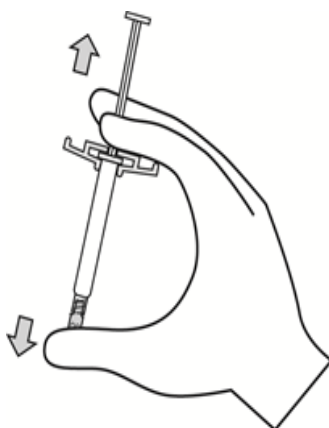
Injekční suspenze je určena pro jednorázové použití. Před podáním je nutno provést vizuální kontrolu na nečistoty. Suspenzi nepoužívejte, pokud jsou při vizuální kontrole ve stříkačce zjištěny nečistoty.

Balení obsahuje předplněnou injekční stříkačku a 2 bezpečnostní jehly (1 jehla velikosti 1½ palce, 22G [38,1 mm x 0,72 mm] a 1 jehla velikosti 1 palec, 23G [25,4 mm x 0,64 mm]) k intramuskulárnímu injekčnímu podání. Xeplion je také k dispozici v balení pro zahájení léčby, které obsahuje dvě předplněné injekční stříkačky (150 mg + 100 mg) a další 2 bezpečnostní jehly.



- (A) Jehla se **šedým** kónusem 1½ palce, 22G [38,1 mm x 0,72 mm]
- (B) Jehla s **modrým** kónusem 1 palec, 23G [25,4 mm x 0,64 mm]
- (C) Předplněná injekční stříkačka
- (D) Kónus
- (E) Krytka špičky

1. Nejméně 10 sekund prudce protřepávejte stříkačku, aby vznikla homogenní suspenze.



2. Vyberte příslušnou jehlu.

První úvodní dávka přípravku Xeplion (150 mg) se podává 1. den do DELTOVÉHO svalu za použití jehly pro aplikaci do DELTOVÉHO svalu. Druhá úvodní dávka přípravku Xeplion (100 mg) se také podává do DELTOVÉHO svalu o týden později (8. den) za použití jehly pro aplikaci do DELTOVÉHO svalu.

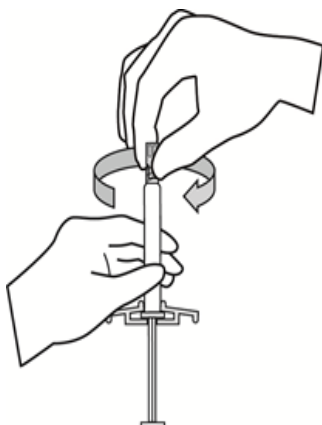
Převádí-li se pacient z dlouhodobě účinkujícího risperidonu v injekcích na přípravek Xeplion, lze první injekci přípravku Xeplion (v rozmezí od 25 mg do 150 mg) podat buď do DELTOVÉHO nebo HÝŽDOVÉHO svalu za použití jehly pro patřičné injekční místo v době další plánované injekce.

Poté lze měsíční udržovací injekce podávat buď do DELTOVÉHO nebo HÝŽDOVÉHO svalu za použití jehly pro patřičné injekční místo.

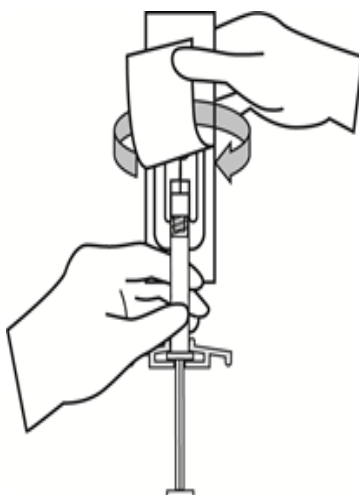
Pokud při aplikaci do DELTOVÉHO svalu pacient váží < 90 kg, použijte jehlu s **modrým** kónusem o velikosti 1 palec, **23G** (25,4 mm x 0,64 mm); pokud pacient váží ≥ 90 kg, použijte jehlu se **šedým** kónusem o velikosti 1½ palce, **22G** (38,1 mm x 0,72 mm).

Při aplikaci do HÝŽDOVÉHO svalu použijte jehlu se **šedým** kónusem o velikosti 1½ palce, **22G** (38,1 mm x 0,72 mm)

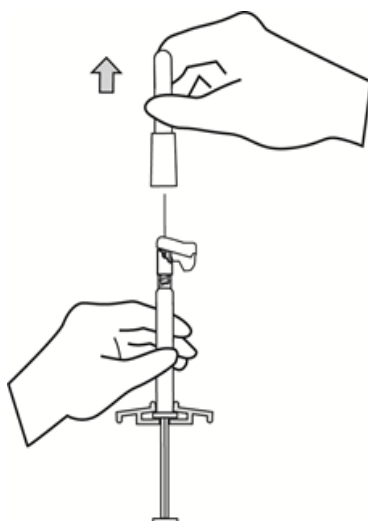
3. Držte injekční stříkačku tak, aby krytka špičky směřovala vzhůru a jemným otáčivým pohybem sejměte pryžovou krytku špičky.



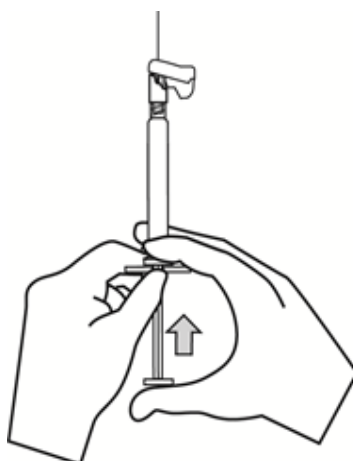
4. Odtrhněte do poloviny blistr bezpečnostní jehly. Uchopte plášť jehly pomocí plastového obalu. Držte injekční stříkačku špičkou vzhůru. Nasadte bezpečnostní jehlu na injekční stříkačku jemným otáčivým pohybem, aby nedošlo k prasknutí nebo poškození nástavce jehly. Před podáním vždy zkontrolujte známky poškození nebo netěsnosti.



5. Přímým tahem sejměte z jehly obal. Pláštěm nekrúte, protože by se mohla jehla uvolnit ze stříkačky.



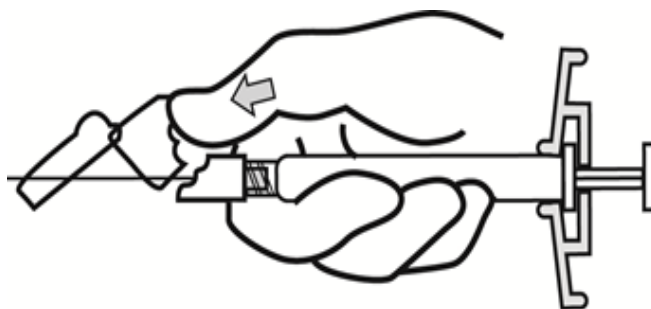
6. Stříkačku držte ve svislé poloze jehlou vzhůru k odvzdušnění. Odvzdušněte stříkačku opatrným posunováním pístu vzhůru.



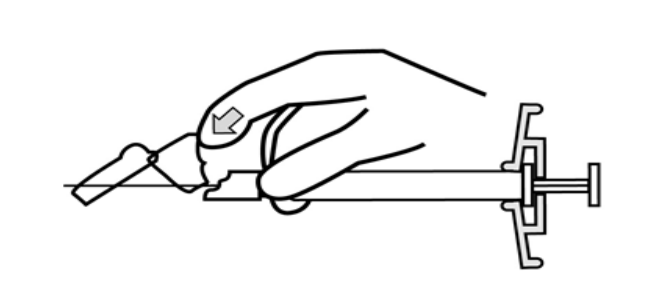
7. Vstříkněte celý obsah stříkačky pomalu hluboko do vybraného deltového nebo hýžďového svalu pacienta. **Přípravek nepodávejte intravaskulárně ani subkutánně.**

8. Po vstříknutí aktivujte ochranný systém jehly buď palcem či prstem jedné ruky (8a, 8b) nebo o plochý povrch (8c). Systém je plně aktivován, pokud uslyšíte cvaknutí. Stříkačku s jehlou vhodným způsobem zlikvidujte.

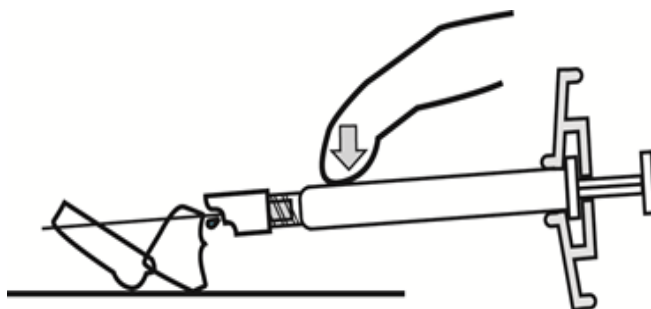
8a



8b



8c



Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.