

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 což odpovídá paliperidonum 25 mg.

50 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas 78 mg což odpovídá paliperidonum 50 mg.

75 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas 117 mg což odpovídá paliperidonum 75 mg.

100 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas 156 mg což odpovídá paliperidonum 100 mg.

150 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas 234 mg 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 hýžd'ového 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:

Dávky tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním a dávky přípravku Xeplion potřebné k dosažení podobné expozice paliperidonu v rovnovážném stavu během udržovací léčby	
Předchozí dávka tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním	Injekce přípravku Xeplion
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:

Dávky injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem a dávky přípravku Xeplion potřebné k dosažení podobné expozice paliperidonu v rovnovážném stavu	
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 ± 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 stejně 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 ≥ 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 ≥ 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 paliperidonom 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). 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 < $1 \times 10^9/l$) 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, 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 paliperidonom 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 risperidonom 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 risperidonom 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 projevat 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 nevyzrál 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, Reyšův 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 alfa 1-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 antimalariiky (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 antagonistovat 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 psychostimulancií

Kombinované užívání psychostimulancií (např. methylfenidátu) s paliperidonem 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 léčivého přípravku při 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 účinek				
	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace		infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, chřipka	pneumonie, bronchitida, infekce dýchacích cest, sinusitida, cystitida, infekce ucha, tonsilitida, onychomykóza, celulitida	infekce oka, akrodermatitida, subkutánní absces	
Poruchy krve a lymfatického systému			snížení počtu bílých krvinek, trombocytopenie, anemie	neutropenie, zvýšení počtu eosinofilů	agranulocytóza
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita		anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy		hyperprolaktinémie ^b		neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu, přítomnost glukózy v moči	
Poruchy metabolismu a výživy		hyperglykemie, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti, snížení chuti k jídlu	diabetes mellitus ^d , hyperinsulinemie, zvýšení chuti k jídlu, anorexie, zvýšení hladiny triglyceridů v krvi, zvýšení hladiny cholesterolu v krvi	diabetická ketoacidóza, hypoglykemie, polydipsie	intoxikace vodou
Psychiatrické poruchy	insomnie ^c	agitovanost, deprese, úzkost	poruchy spánku, mánie, snížení libida, nervozita, noční můry	katatonie, stav zmatenosti, somnambulismus, otupělost, anorgasmie	porucha příjmu potravy spojená se spánkem (SRED)
Poruchy nervového systému		parkinsonismus ^c , akatize ^c , sedace/somnolence, dystonie ^c , závrať, dyskineze ^c , 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 ^e , porucha rovnováhy, abnormální koordinace	diabetické kóma, titubace hlavy

Poruchy oka			rozmazané vidění, zánět spojivek, suché oko	glaukom, porucha hybnosti očí, protáčení očí, fotofobie, zvýšení tvorby slz, překrvení oka	syndrom plovoucí duhovky (peroperační)
Poruchy ucha a labyrintu			vertigo, tinitus, bolest ucha		
Srdeční poruchy		tachykardie	atrioventrikulární blokáda, poruchy kondukce, prodloužení QT na EKG, syndrom posturální ortostatické tachykardie, bradykardie, abnormální EKG, palpitace	atriální fibrilace, sinusová arytmie	
Cévní poruchy		hypertenze	hypotenze, ortostatická hypotenze	žilní trombóza, návaly	plicní embolie, ischemie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel, kongesce nosní sliznice	dyspnoe, kongesce dýchacích cest, sípání, faryngolaryngeální bolest, epistaxe	syndrom spánkové apnoe, plicní kongesce, šelesty	hyperventilace, aspirační pneumonie, dysfonie
Gastrointestinální poruchy		bolest břicha, zvracení, nauzea, zácpa, průjem, dyspepsie, bolest zubů	břišní diskomfort, gastroenteritida, dysfagie, sucho v ústech, flatulence	pankreatitida, otok jazyka, inkontinence stolice, fekalom, cheilitida	obstrukce střeva, ileus,
Poruchy jater a žlučových cest		zvýšení transamináz	zvýšení gamaglutamyl-transferázy, zvýšení hladin jaterních enzymů		žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň			kopřivka, pruritus, vyrážka, alopecie, ekzém, suchá kůže, erytém, akné	poléková vyrážka, hyperkeratóza, lupy	angioedém, změna zbarvení pokožky, seboroická dermatitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		muskuloskeletální bolest, bolest zad, artralgie	zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, svalové spasmy, ztuhlost kloubů, svalová slabost, bolest šíje	rhabdomyolýza, otok kloubů,	abnormální držení těla
Poruchy ledvin a močových cest			inkontinence moči, polakisurie, dysurie	retence moči	
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím					syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)

Poruchy reprodukčního systému a prsu		amenorea, galaktorea	erektilní dysfunkce, porucha ejakulace, porucha menstruace ^e , gynekomastie, sexuální dysfunkce, bolest prsů	prsní diskomfort, pocit plnosti prsů, zvětšení prsů, vaginální výtok	priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		pyrexie, astenie, únava, reakce v místě injekce	otok obličeje, otok ^e , 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
Poranění, otravy a procedurální komplikace			pád		

- ^a Četnost těchto 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 risperidone (jakékoli lékové formy) nebo perorálním paliperidone a/nebo hlášení po uvedení přípravku na trh.
- ^b Viz „Hyperprolaktinémie“ níže.
- ^c Viz „Extrapyramidové příznaky“ níže.
- ^d 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 pacientů léčených paliperidon-palmitátem byla 0,65 %.
- ^e **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 risperidone

Paliperidon je aktivním metabolitem risperidone, 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 třináctitýdenním 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.

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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 podpurná 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-HT₂ receptory a dopaminergní D₂ receptory. Paliperidon také blokuje alfa 1-adrenergní receptory a v menším rozsahu rovněž H₁-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 D₂-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, sebedůvěry a rušivé a agresivní chování.

Při 13týdenním hodnocení (n = 636) porovnávacím 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 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
R092670-PSY-3007*					
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
R092670-PSY-3003					
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	--
R092670-PSY-3004					
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	
R092670-SCH-201					
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	

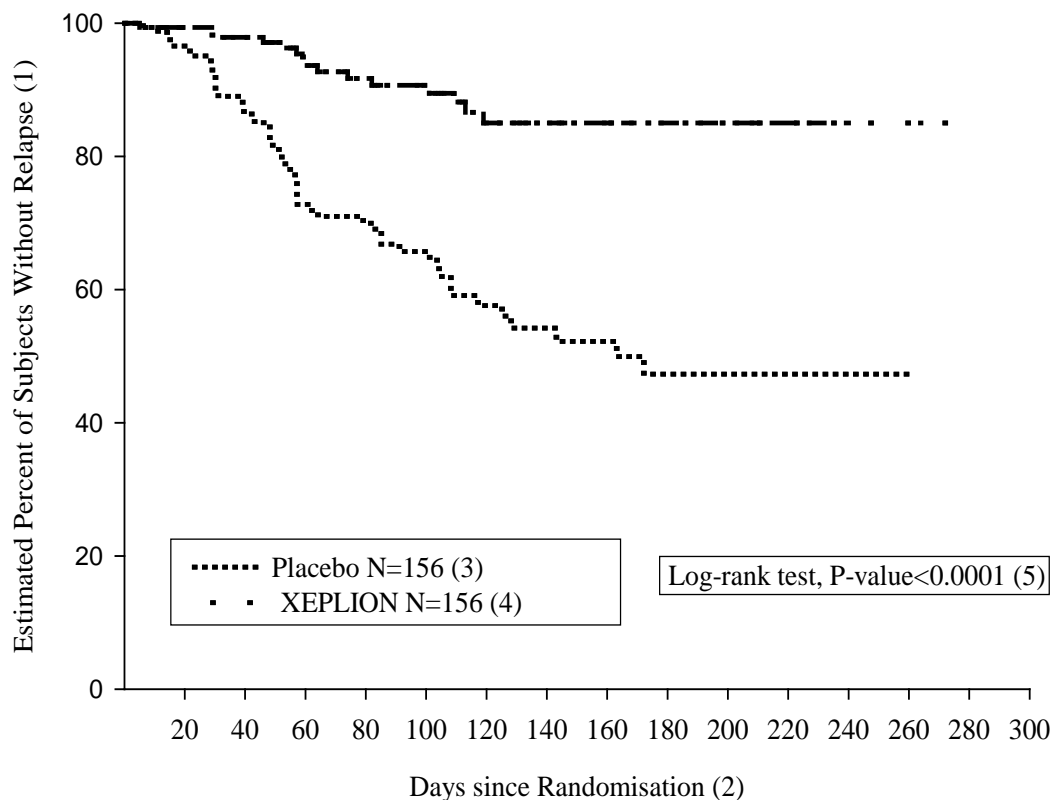
* U hodnocení R092670-PSY-3007 byla všem pacientům ve skupinách léčených přípravkem Xeplion podána 1. den úvodní dávka 150 mg, po které následovala předepsaná dávka.

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 dvojité 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 dvojité 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 ≤ 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 dvojitého 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 prolečivo 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 hýžd'ového 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. V hodnocení 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 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 svalu 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 4000
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

Předplněná injekční stříkačka (cyklický olefinový kopolymer) s pístem, zábranou zpětného posuvu a krytkou špičky (brombutylová pryž), s bezpečnostní jehlou 1½ palce, 22G (0,72 mm x 38,1 mm) a bezpečnostní jehlou 1 palec, 23G (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(A)

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

09/2018

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