

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XEPLION 25 mg/0.25 ml I.M. enjeksiyon için uzun salımlı süspansiyon içeren kullanıma hazır enjektör

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her kullanıma hazır dolu enjektörün 0,25 ml'sinde;

Paliperidon palmitat 39 mg (25 mg paliperidona eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Her 1 ml'de;

Anhidr disodyum hidrojen fosfat: 5 mg

Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat: 2,5 mg

Sodyum hidroksit: 2,84 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektör içinde uzun salımlı süspansiyon

Beyaz ile grimsi beyaz arası renkte süspansiyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

XEPLION şizofreni tedavisi ve şizofreni semptomlarının tekrarının önlenmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

XEPLION'un önerilen başlangıç dozu, terapötik konsantrasyonlara hızla ulaşılması amacıyla tedavinin birinci gününde 150 mg ve bir hafta sonra (8. gün) 100 mg'dır (her ikisi de deltoid kas içine uygulanır) (Bkz. Bölüm 5.2). Üçüncü doz, ikinci başlangıç dozdan bir ay sonra uygulanmalıdır. Önerilen aylık idame dozu 75 mg'dır. Önerilen 25 mg ila 150 mg'lık doz aralığında hastanın bireysel tolerabilitesine ve/veya etkililiğe göre bazı hastalar daha düşük ya da daha yüksek dozlardan yarar görebilir. İkinci dozu takiben aylık idame dozları deltoid veya gluteal kas içine uygulanabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

İdame dozunun ayarlanması ayda bir yapılabilir. XEPLION'un uzatılmış salım özelliği doz ayarlaması yaparken göz önüne alınmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2); çünkü idame dozlarının tam etkisi birkaç ay ortaya çıkmayabilir.

Uygulama şekli:

XEPLION, sadece intramüsküler kullanım için hazırlanmıştır. Kas içine yavaş ve derin olarak enjekte edilmelidir. Her enjeksiyon bir sağlık uzmanı tarafından uygulanmalıdır. Uygulama tek bir enjeksiyon şeklinde yapılmalıdır. Doz, ayrı enjeksiyonlar şeklinde uygulanmamalıdır. İntravasküler veya subkütan enjeksiyon uygulanmamalıdır.

1.gün ve 8.gün başlangıç dozu hızla terapötik konsantrasyona ulaşmak amacıyla deltoid kas içine uygulanmalıdır. (Bkz. Bölüm 5.2). İkinci dozu takiben aylık idame dozları deltoid veya gluteal kas içine uygulanabilir. Enjeksiyon yerinde ağrı durumunda enjeksiyon yerindeki rahatsızlık iyi tolere edilemiyorsa gluteal kasından deltoid kasına (veya tam tersi) geçiş düşünülebilir. (Bkz. Bölüm 4.8). Ayrıca sağ ve sol taraf arasında alternatif değişim de tavsiye edilir.

XEPLION kullanımı ve kullanım yönergeleri için Kullanma Talimatına bakınız.

XEPLION'un deltoid kas içine uygulanması için önerilen iğne boyutu hastanın vücut ağırlığı ile belirlenir. 90 kg veya daha ağır olan hastalarda (1 ½ inch 22 G (38.1 mm x 0.72 mm)) güvenlik iğnesi önerilir. 90 kg'dan hafif olan hastalarda (1 inch 23 G (25.4 mm x 0.64 mm)) güvenlik iğnesi önerilir. Deltoid enjeksiyonlar iki deltoid kas arasında değiştirilmelidir.

XEPLION'un gluteal kas içine uygulanması için önerilen iğne (1 ½ inch 22 G (38.1 mm x 0.72 mm)) güvenlik iğnesidir. Uygulama gluteal bölgenin üst dış kadranı içine yapılmalıdır. Gluteal enjeksiyonlar, iki gluteal kas arasında değiştirilmelidir.

Atlanan dozlar

Dozların atlanmasının önlenmesi: XEPLION'un ikinci başlangıç dozunun ilk dozdan bir hafta sonra verilmesi önerilir. Doz atlanmasını önlemek için ikinci doz, bir haftalık (8. gün) zaman noktasından dört gün önce veya sonra verilebilir. Benzer şekilde, başlangıç rejiminden sonra üçüncü enjeksiyonun ve sonraki enjeksiyonların ayda bir verilmesi önerilir. Aylık dozun atlanmaması için enjeksiyon, aylık zaman noktasından yedi gün önce veya sonra verilebilir.

İkinci XEPLION enjeksiyonu için hedef tarih (gün 8 ± 4 gün) atlanırsa, önerilen yeniden başlangıç zamanı hastaya ilk enjeksiyonun uygulanmasından itibaren geçen süreye bağlıdır.

Atlanan ikinci başlangıç dozu (ilk enjeksiyondan sonra <4 hafta): İlk enjeksiyondan sonra 4 haftadan daha kısa bir süre geçmişse, deltoid kas içine mümkün olan en kısa sürede 100 mg'lık ikinci enjeksiyon uygulanmalıdır. 75 mg'lık üçüncü XEPLION enjeksiyonu, ilk enjeksiyondan 5 hafta sonra deltoid ya da gluteal kas içine uygulanmalıdır (ikinci enjeksiyonun zamanlamasından bağımsız olarak). Daha sonra hastanın bireysel tolerabilitesine ve/veya etkililiğe göre 25 mg ila 150 mg aralığındaki deltoid ya da gluteal dozun normal aylık enjeksiyon siklusu takip edilmelidir.

Atlanan ikinci başlangıç dozu (ilk enjeksiyondan sonra 4-7 hafta): İlk XEPLION enjeksiyonundan sonra 4 ila 7 haftalık bir süre geçmişse, doz uygulamasına aşağıdaki şekilde 100 mg'lık iki enjeksiyonla devam edilmelidir:

1. Mümkün olan en kısa sürede deltoid kas içine bir enjeksiyon,
2. Bir hafta sonra bir kez daha deltoid kas içine bir enjeksiyon,
3. Hastanın bireysel tolerabilitesine ve/veya etkililiğe göre 25 mg ila 150 mg aralığındaki deltoid ya da gluteal dozun normal aylık enjeksiyon siklusunun sürdürülmesi.

Atlanan ikinci başlangıç dozu (ilk enjeksiyondan sonra >7 hafta): İlk XEPLION enjeksiyonunun üzerinden yedi haftadan daha uzun bir süre geçmişse, doz uygulaması yukarıda "Pozoloji" bölümünde tarif edildiği şekilde başlatılır.

Atlanan aylık idame dozu (1 ay - 6 hafta): Tedaviye başladıktan sonra XEPLION'un ayda bir enjeksiyon siklusu önerilir. Son enjeksiyondan sonra altı haftadan daha kısa bir süre

geçmişse, daha önce stabilize olmuş doz, mümkün olan en erken zamanda uygulanmalı ve bunu takiben ayda bir enjeksiyon yapılmalıdır.

Atlanan aylık idame dozu (>6 hafta - 6 ay): Son XEPLION enjeksiyonunun üzerinden altı haftadan daha uzun bir süre geçmişse öneriler şu şekildedir:

25 mg ila 100 mg arasındaki dozlarla stabilize olan hastalar için:

1. Mümkün olan en kısa sürede hastanın daha önce stabilize olduğu aynı dozda deltoid kas içine bir enjeksiyon,
2. Bir hafta sonra (8. gün) bir kez daha deltoid kas içine bir enjeksiyon (aynı doz),
3. Hastanın bireysel tolerabilitesine ve/veya etkililiğe göre 25 mg ila 150 mg aralığındaki deltoid ya da gluteal dozun normal aylık enjeksiyon siklusunun sürdürülmesi.

150 mg ile stabilize olan hastalar için:

1. Mümkün olan en kısa sürede 100 mg dozda deltoid kas içine bir enjeksiyon,
2. Bir hafta sonra (8. gün) 100 mg dozda bir kez daha deltoid kas içine bir enjeksiyon,
3. Hastanın bireysel tolerabilitesine ve/veya etkililiğe göre 25 mg ila 150 mg aralığındaki deltoid ya da gluteal dozun normal aylık enjeksiyon siklusunun sürdürülmesi.

Atlanan aylık idame dozu (>6 ay): XEPLION'un son enjeksiyonunun üzerinden altı aydan daha uzun bir süre geçmişse, yukarıda XEPLION'un önerilen başlangıç tedavisi için tarif edildiği şekilde doz uygulaması başlatılır.

Oral paliperidon veya oral risperidondan XEPLION'a geçiş:

XEPLION tedavisi başlanacağı zaman daha önce kullanılan oral paliperidon veya oral risperidon kesilebilir. Bazı hastalar için kademeli kesilmesi faydalıdır. XEPLION, yukarıda Bölüm 4.2'nin başlangıcında tarif edildiği şekilde başlatılmalıdır.

Uzun etkili enjektabl risperidondan XEPLION'a geçiş:

Stabil hastalar uzun etkili enjektabl antipsikotik ilaçlardan XEPLION'a geçerken, XEPLION tedavisi bir sonraki programlanmış enjeksiyon zamanında başlatılmalıdır. XEPLION bundan sonra ayda bir aralıklarla devam edilmelidir. Yukarıda Bölüm 4.2'nin başlangıcında tarif edilen bir haftalık doz uygulaması başlatma rejimi gerekli değildir.

Uzun etkili enjektabl risperidon intramüsküler enjeksiyon için uzatılmış salımlı süspansiyonun farklı dozlarında daha önce stabilize olmuş hastalar, ayda bir verilen dozlarla

aşağıda tarif edildiği şekilde XEPLION ile idame tedavisi sırasında benzer paliperidon kararlı durum maruziyetine ulaşabilirler:

Kararlı durumda benzer paliperidon maruziyetine ulaşmak için gerekli uzun etkili enjektabl risperidon ve XEPLION dozları

Daha önceki uzun etkili enjektabl risperidon Dozu	XEPLION Enjeksiyonu
2 haftada bir 25 mg	Ayda bir 50 mg
2 haftada bir 37.5 mg	Ayda bir 75 mg
2 haftada bir 50 mg	Ayda bir 100 mg

Önceki antipsikotik ilaçların sonlandırılması, doğru reçeteleme bilgileri ile uyumlu olarak yapılmalıdır. XEPLION kullanımı sonlandırılacaksa, uzatılmış salım özelliği göz önüne alınmalıdır. Diğer antipsikotik ilaçların kullanımında önerildiği gibi devam eden ekstrapiramidal semptomlar (EPS) için ilaç gereksinimi periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

- XEPLION, böbrek yetmezliği olan hastalarda sistematik olarak incelenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.2). Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≥ 50 - < 80 ml/dak.), XEPLION'un önerilen başlangıç dozu, tedavinin birinci gününde 100 mg ve bir hafta sonra 75 mg'dır (her ikisi de deltoid kas içine uygulanır). Daha sonra deltoid veya gluteal kas içine hastanın bireysel tolerabilitesine ve/veya etkililiğe göre 25 mg ila 100 mg aralığında ayda bir 50 mg uygulanır.
- Orta derece veya ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 50 ml/dak.) XEPLION önerilmez.

Karaciğer yetmezliği:

- Oral paliperidon ile yapılan çalışmaya göre hafif veya orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda, doz ayarlaması gerekli değildir.
- Paliperidon, ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.2). Bu hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

XEPLION'un çocuklarda ve 18 yaşın altındaki hastalarda güvenliliği ve etkinliği incelenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

XEPLION'un etkililiği ve güvenliliği 65 yaş üstü hastalarda incelenmemiştir.

Genel olarak, böbrek fonksiyonu normal olan yaşlı hastalarda, XEPLION'un önerilen dozu, böbrek fonksiyonu normal olan genç erişkin hastalarda önerilen dozla aynıdır. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonları azalabileceğinden, böbrek fonksiyonunun durumuna göre doz ayarlaması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.2).

Diğer

XEPLION için cinsiyet, ırk veya sigara kullanımına bağlı olarak doz ayarlaması yapılması önerilmez (Gebe kadınlar ve emziren anneler için Bkz. Bölüm 4.6).

4.3. Kontrendikasyonlar

Paliperidon palmitat veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

Paliperidon, risperidonun aktif bir metaboliti olduğu için XEPLION risperidona karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Akut ajitasyon veya ciddi psikotik rahatsızlığı olan hastalarda kullanımı

XEPLION akut ajitasyon veya ciddi psikotik rahatsızlığı yönetmek için acil semptom kontrolü sağlanana kadar kullanılmamalıdır.

QT Aralığı

Diğer antipsikotiklerle olduğu gibi, bilinen kardiyovasküler hastalığı olan veya ailesinde QT uzama öyküsü olan hastalarda ve QT aralığını uzattığı düşünülen diğer ilaçlar ile birlikte kullanılacağı durumlarda, XEPLION reçetelenirken dikkatli olunmalıdır.

Nöroleptik malign sendrom

Hipertermi, kas rijiditesi, otonomik instabilite, bilinç değişikliği ve serum kreatininin fosfokinaz seviyelerinde yükselme ile karakterize olan nöroleptik malign sendrom'un (NMS), paliperidon ile oluştuğu bildirilmiştir. Ek klinik belirtiler arasında miyoglobülinüri (rabdomiyoliz) ve akut böbrek yetmezliği de bulunabilir. Eğer bir hastada NMS işaret eden bulgu ve semptomlar gelişirse, XEPLION da dahil olmak üzere tüm antipsikotik ilaçlar kesilmelidir.

Tardif Diskinezi

Dopamin reseptör antagonisti özelliğine sahip ilaçlar, özellikle dil ve/veya yüzde, ritmik, istem dışı hareketlerle karakterize olan tardif diskinezinin indüksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Eğer tardif diskinezinin bulgu ve semptomları ortaya çıkarsa, XEPLION da dahil olmak üzere tüm antipsikotik ilaçların kesilmesi değerlendirilmelidir.

Lökopeni, Nötropeni ve Agranülositoz

XEPLION dahil olmak üzere, antipsikotik ajanlarla lökopeni, nötropeni ve agranülositoz olayları bildirilmiştir. Pazarlama sonrası izlemde agranülositoz çok nadiren (<1/10.000 hasta) bildirilmiştir.

Klinik olarak anlamlı düzeyde düşük beyaz kan hücresi (WBC) sayımı veya ilaçla tetiklenmiş lökopeni/nötropeni öyküsüne sahip hastalar tedavinin ilk birkaç ayı boyunca izlenmeli ve ortada başka nedensel faktörler yokken WBC'de klinik olarak anlamlı bir düşüşe yönelik ilk belirtide XEPLION kullanımına son verilmesi düşünölmelidir.

Klinik olarak anlamlı nötropenisi olan hastalar ateş veya diğer enfeksiyon semptomları veya belirtileri açasından dikkatle izlenmeli ve bu tür semptomlar veya belirtilerin ortaya çıkması halinde derhal tedavi edilmelidir. şiddetli nötropenisi olan hastalar (mutlak nötrofil sayımı <1 X 10⁹/L) XEPLION kullanımına son vermeli ve iyileşene kadar WBC düzeylerini takip ettirmelidir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Daha önceden oral risperidon veya oral paliperidon ile tolere edilmiş hastalardaki anafilaktik reaksiyonlar pazarlama sonrası deneyim süresince nadiren rapor edilmiştir. (Bkz. Bölüm 4.1 ve 4.8).

Eğer anafilaktik reaksiyon meydana gelirse, XEPLION kullanımı kesilir, klinik olarak uygun şekilde genel destekleyici önlemler başlatılır ve belirti ve semptomlar kayboluncaya dek hasta izlenir.

Hiperglisemi ve diabetes mellitus

Hiperglisemi, diabetes mellitus ve önceden var olan diyabetin kötüleşmesi paliperidon tedavisi sırasında bildirilmiştir. Bazı durumlarda vücut ağırlığında bir ön artış rapor edilmiştir. Bu bir predispozan faktör olabilir. Ketoasidoz ile ilişki çok nadir olarak ve diyabetik koma ile ilişkili nadir olarak rapor edilmiştir. Uygun klinik izlem, kullanılan antipsikotik kılavuz kurallarına uygun olarak tavsiye edilebilir. XEPLION dahil olmak üzere herhangi bir atipik antipsikotik ile tedavi edilen hastalarda hiperglisemi semptomları (örneğin polidipsi, poliüri, iştah ve halsizlik gibi) izlenmelidir ve diyabet hastaları glikoz kontrolünün kötüleşmesi açısından düzenli olarak izlenmelidir.

Hiperprolaktinemi

Doku kültürü çalışmaları meme tümörlerinde hücre büyümesinin prolaktin tarafından stimule edilebileceğini belirtmektedir. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda antipsikotik kullanımı ile ilişkisi açık bir şekilde gösterilememiş olsa da, ilgili tıbbi öyküsü olan hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir. Paliperidon olası prolaktine bağlı tümörü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kilo Alma

Xeplion kullanımıyla birlikte belirgin kilo alımı gözlenmiştir. Kilo düzenli olarak izlenmelidir.

Ortostatik hipotansiyon

Paliperidon, alfa-blokör aktivitesinden dolayı bazı hastalarda ortostatik hipotansiyonu indükleyebilir. Oral paliperidon (INVEGA 3 mg, 6 mg, 9 mg ve 12 mg) ile yapılan plasebo kontrollü, 6 haftalık, sabit dozlu üç çalışmanın birleştirilmiş verilerine göre, plasebo ile tedavi edilen deneklerin %0,8'ine karşılık oral paliperidon ile tedavi edilen deneklerin %2,5'inde ortostatik hipotansiyon bildirilmiştir. XEPLION, bilinen kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda (örn.; kalp yetmezliği, miyokart infarktüsü veya iskemi, ileti anormallikleri), serebrovasküler hastalığı veya hipotansiyona neden olabilecek durumlarda (örn.; dehidratasyon, hipovolemi ve) dikkatli kullanılmalıdır.

Nöbetler

XEPLION, nöbet öyküsü olan hastalarda veya nöbet eşiğini potansiyel olarak düşüren diğer koşulların bulunduğu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Böbrek yetmezliği

Paliperidonun plazma konsantrasyonu, böbrek yetmezliği olan hastalarda artmıştır ve bu nedenle hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmektedir. Orta derece veya ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <50 ml/dak.) XEPLION önerilmez (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C) herhangi bir veri mevcut değildir. Paliperidon, bu tür hastalarda kullanılıyorsa dikkatli olunması önerilir.

Demansı olan yaşlı hastalar

Konvansiyonel ve atipik antipsikotik ilaçlar demansa bağlı psikoza olan yaşlı hastaların tedavisinde kullanıldığında ölüm riskinde artışa neden olmaktadır.

XEPLION demansı olan yaşlı hastalarda çalışılmamıştır. İnme için risk farktörlü demansı olan yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Aşağıda değinilen Risperidon tecrübesi paliperidon için de düşünülebilir.

Genel mortalite

17 kontrollü klinik çalışmanın meta-analizinde, risperidon, aripiprazol, olanzapin ve ketiapin dahil olmak üzere diğer atipik antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen ve demansı olan yaşlı hastalarda, mortalite riski plaseboya kıyasla artmıştır. Risperidon ile tedavi edilen hastalarda, plasebo için %3.1 olan mortalite %4 olmuştur.

Serebrovasküler advers olaylar

Randomize plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, risperidon, aripiprazol ve olanzapin gibi bazı atipik antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen demanslı yaşlı hastalarda serebrovasküler advers olaylarda yaklaşık 3 kat artmış risk görölmüştür. Bu artmış riskin mekanizması bilinmemektedir.

Venöz tromboembolik olay

Antipsikotik ilaçlarla venöz tromboembolik olaylar (VTE) bildirilmiştir. Antipsikotik ilaç tedavisi gören hastalarda çoğunlukla kazanılmış VTE risk faktörleri bulunduğu için, VTE için tüm olası risk faktörleri, XEPLION ile tedaviden önce ve tedavi süresince tanımlanmalı ve koruyucu önlemler alınmalıdır.

Parkinson Hastalığı ve Lewy Cisimcikli Demans

Parkinson hastalığı veya Lewy cisimcikli demanslı hastalara XEPLION da dahil olmak üzere antipsikotik ilaçlar reçete edilirken doktorlar yarar risk değerlendirmesi yapmalıdır; çünkü her iki hasta grubunda da, antipsikotik ilaçlara karşı duyarlılığın artmış olması ile birlikte Nöroleptik Malign Sendrom riski artmış olabilir. Bu artmış duyarlılığın belirtileri, ekstrapiramidal semptomlara ek olarak konfüzyon, obtundasyon, sık düşmeler ile birlikte postural instabilite olabilir.

Priapizm

Alfa-adrenerjik blokör etkileri olan antipsikotik ilaçların (risperidon dahil), priapizmi indüklediği bildirilmiştir. Pazarlama sonrası izlemde risperidonun aktif metaboliti olan paliperidon ile priapizm bildirilmiştir. Hastalar, priapizmin 3-4 saat içinde düzelmemesi durumunda acil tıbbi yardım almaları konusunda bilgilendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Vücut ısısının kontrolü

Vücudun iç vücut ısısını düşürme yeteneğinin bozulması, antipsikotik ilaçlara bağlanmıştır. Aşırı egzersiz yapmak, aşırı sıcağa maruziyet, antikolinergik aktivitesi olan ilaçların eş zamanlı uygulanması veya dehidratasyon bulunması gibi iç vücut ısısında yükselmeye katkıda bulunabilecek koşulları olan hastalara XEPLION reçete edilirken dikkatli olunması önerilir.

Antiemetik etki

Paliperidon ile yapılan klinik öncesi çalışmalarda, antiemetik etki gözlenmiştir. Bu etki, eğer insanlarda oluşursa, bağırsak tıkanması, Reye sendromu ve beyin tümörü gibi durumları veya belli ilaçların aşırı doz bulgu ve semptomlarını maskeleyebilir.

Uygulama

XEPLION'un kan damarı içine kaza ile enjekte edilmesinin önlenmesi için dikkatli olunmalıdır.

XEPLION her ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez". Sodyuma bağlı herhangi bir etki gözlenmez.

Intraoperatif Floppy Iris Sendrom

XEPLION gibi alfa₁ adrenerjik antagonist etkili ilaçlarla tedavi edilen hastalarda, katarakt ameliyatı sırasında Intraoperatif Floppy Iris Sendromu (IFIS) gözlenmiştir. (Bkz. Bölüm 4.8)

IFIS operasyon sırasında ve sonrasında göz komplikasyonları riskini artırabilir. Göz cerrahları, ameliyat öncesinde hastanın alfa₁ adrenerjik antagonist etkili ilaçları halen veya

önceden kullanıp kullanmadığını bilmelidir. Katarakt cerrahi öncesinde, alfa₁ adrenerjik blokör tedavisini durdurmanın potansiyel yararı incelenmemiştir ve antipsikotik tedaviyi durdurma riskiyle karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

XEPLION'un QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar, örn.; sınıf IA antiaritmikler (örn.; kinidin, disopramid) ve sınıf III antiaritmikler (örn.; amiodaron, sotalol), bazı antihistaminikler, bazı diğer antipsikotik ilaçlar ve bazı antimalaryaller (örn.; meflokin) ile birlikte reçete ederken dikkatli olunması önerilir.

XEPLION'un diğer ilaçları etkileme potansiyeli

Paliperidonun, sitokrom P-450 izoenzimleri ile metabolize olan ilaçlar ile klinik açıdan önemli farmakokinetik etkileşimlere neden olması beklenmemektedir.

Paliperidonun santral sinir sistemi üzerindeki primer etkileri ele alındığında (Bkz. Bölüm 4.8), XEPLION diğer santral etkili ilaçlar, örn.; anksiyolitikler, antipsikotiklerin çoğu, hipnotikler, opiatlar, vb. veya alkol ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

Paliperidon, levodopa ve diğer dopamin agonistlerinin etkilerini antagonize edebilir. Bu kombinasyonun gerekli olduğuna karar verilirse, özellikle son evre Parkinson hastalığında her bir tedaviye ilişkin en düşük etkili doz reçete edilmelidir.

Ortostatik hipotansiyonu indüklemeye potansiyeli nedeni ile (Bkz. Bölüm 4.4), XEPLION bu potansiyele sahip olan diğer terapötik ilaçlar, örn.; diğer antipsikotik ilaçlar, trisiklikler ile birlikte uygulandığı zaman aditif etki gözlenebilir.

Paliperidon nöbet eşiğini düşürdüğü bilinen diğer ilaçlar ile birlikte kombine edilirse dikkatli olunması önerilir (yani fenotiyazinler veya butirofenonlar, trisiklikler veya SSRI'lar, tramadol, meflokin, vb.).

Kararlı durumdaki oral uzatılmış salımlı paliperidon tabletlerin (günde bir kez 12 mg) uzatılmış salımlı divalproeks sodyum tabletlerle (günde bir kez 500 mg ila 2000 mg) eşzamanlı olarak uygulanması, valproatın kararlı durum farmakokinetiğini etkilememiştir.

XEPLION ve lityum arasında etkileşim çalışması yapılmamıştır fakat farmakokinetik etkileşim olası değildir.

Diğer ilaçların XEPLION'u etkileme potansiyelleri

In vitro çalışmalar, CYP2D6 ve CYP3A4'ün paliperidon metabolizmasında minimal olarak görev aldığını gösterse de, bu izoenzimlerin, paliperidon metabolizmasında önemli bir rol oynadığına ilişkin *in vitro* veya *in vivo* bulgular yoktur.

Oral paliperidonun güçlü bir CYP2D6 inhibitörü olan paroksetinle birlikte uygulanması sonucu paliperidonun farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan belirgin bir etki gözlenmemiştir.

Günde bir kere uygulanan uzatılmış salımlı oral paliperidonun günde iki kere 200 mg karbamazepin ile birlikte uygulanması, paliperidonun ortalama kararlı durum C_{maks} ve EAA değerlerinde yaklaşık olarak %37 oranında bir düşüşe neden olmuştur. Bu düşüş, büyük ölçüde, karbamazepin tarafından renal P-gp'nin indüklenmesinin bir sonucu olarak paliperidonun renal klerensinde %35 oranında artışa bağlıdır. Karbamazepinin eş zamanlı olarak uygulanması esnasında, idrarla değişmeden atılan ilaç miktarında minör bir azalma, paliperidonun CYP metabolizması veya biyoyararlanımı üzerinde düşük derecede etki olduğunu düşündürmektedir. Karbamazepin dozu yükseldikçe paliperidonun plazma konsantrasyonu daha fazla düşer. Karbamazepin kullanımına başlandığında XEPLION dozu yeniden değerlendirilmeli ve gerekirse artırılmalıdır. Bu durumun tersine, karbamazepin kullanımı kesildiğinde XEPLION dozu yeniden değerlendirilmeli ve gerekirse azaltılmalıdır.

12 mg oral uzatılmış salımlı paliperidon tabletin tekli bir dozunun, uzatılmış salımlı divalproeks sodyum tabletlerle (günde bir kez iki 500 mg'lık tablet) eşzamanlı olarak uygulanması muhtemelen artmış oral absorpsiyonun bir sonucu olarak paliperidonun C_{maks} ve EAA'sında yaklaşık %50'lik bir artışla sonuçlanmıştır. Sistemik klerenste herhangi bir etki gözlenmediğinden, uzatılmış salımlı divalproeks sodyum tabletler ve XEPLION'un intramüsküler enjeksiyonu arasında klinik olarak anlamlı bir etkileşim beklenmemektedir. Bu etkileşim XEPLION ile çalışılmamıştır.

XEPLION'un Risperidon veya oral paliperidon ile birlikte kullanımı

Paliperidon risperidonun majör aktif metaboliti olduğundan, XEPLION ile risperidon veya oral paliperidon uzun süre için eş zamanlı kullanılacağı zaman dikkatli olunmalıdır. XEPLION'un diğer antipsikotikler ile birlikte kullanımı ile ilgili güvenlik bilgileri sınırlıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

XEPLION'un çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kontrasepsiyon gerekliliğine işaret edecek yeterli bilgi mevcut değildir.

Gebelik dönemi

XEPLION'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

İntramüsküler enjekte edilen paliperidon palmitat veya oral uygulanan paliperidon hayvan çalışmalarında teratojen bulunmamıştır.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara (paliperidon da dahil) maruz kalan yeni doğanlar, doğumu takiben şiddeti değişebilen, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal işaretler/ekstrapiramidal semptomlar) ve/veya ilaç kesilme semptomları açısından risk altındadırlar. Bu semptomlar, ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuar distress veya beslenme bozukluklarını içermektedir. Bu nedenle yeni doğanlar dikkatle izlenmelidir. XEPLION, kesin gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Paliperidon terapötik dozda emziren kadınlara uygulandığı takdirde anne sütüne geçtiği için bebek üzerine etkileri muhtemeldir.

XEPLION emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Non-klinik çalışmalarda ilgili herhangi bir etki gözlenmemiştir. Fakat üreme toksitesinin diğer tipleri görülmüştür. (Bkz. Bölüm 5.3)

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Paliperidonun sedasyon, somnolans, senkop ve bulanık görme gibi potansiyel görsel ve sinir sistemi üzerindeki etkilerinden dolayı araç ve makine kullanımı üzerinde hafif veya orta derecede etkiye sahiptir. (Bkz. Bölüm 4.8) Bu nedenle hastalar, XEPLION'a karşı bireysel duyarlılıkları bilinene kadar araç veya makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları (ADR'ler) insomnia, baş ağrısı, anksiyete, kilo alımı, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, parkinson, ajitasyon, somnolans/sedasyon, akatizi, bulantı, konstipasyon, sersemlik, kas iskelet sistemi ağrıları, tremor, abdominal ağrı, yorgunluk, distoni, kusma, üst solum yolu enfeksiyonu, diyare ve

taşıkardidir. Bu advers ilaç reaksiyonları arasından akatizi ve sedasyon/ somnolans dozla ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır.

Aşağıda verilen tüm ADR'ler klinik çalışmalarda XEPLION ile tedavi edilen hastalardan bildirilen reaksiyonlardır. Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem Organ Sınıfı	Advers İlaç Reaksiyonları				
	Sıklık				
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, grip	Pnömoni, bronşit, solunum sistemi enfeksiyonu, sinüzit, sistit, kulak enfeksiyonu, göz enfeksiyonu, tonsillit, selülit, acarodermatitis, deri altı apsesi	Onikomikoz	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Beyaz kan hücresi sayısında azalma, anemi, hematokrit azalması, eozinofil sayısında artma	Agranulasitoz ^e , nötropeni, trombositopeni	
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Hipersensitivite	Anafilaktik reaksiyon ^e	
Endokrin hastalıkları		Hiperprolaktinemi ^e		Uyumsuz antidiüretik hormon salgılama	İdrarda glukoz bulunması
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Hiperglisemi, kilo alımı, kilo kaybı, kan trigliserit düzeyinde yükselme	Diyabetes mellitus ^c , hiperinsülinemi, iştah artışı, iştah azalması, anoreksi kan kolesterol düzeyinde yükselme	Su intoksikasyonu ^e , diyabetik ketoasidoz ^e , hipoglisemi, polidipsi,	

Psikiyatrik hastalıklar	İnsomnia ^d	Ajitasyon, depresyon, anksiyete	Kabus, mani, konfüzyonal durum, libido azalması, sinirlilik, uyku bozuklukları	Duyguda küntleşme, orgazm olmaması	
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Distoni ^b , parkinsonizm ^b , akatizi ^b , diskinezi ^b , tremor, sersemlik, somnolans/sedasyon	Senkop, konvülsiyon ^d , tardif diskinezi, disartri, psikomotor hiperaktivite, postural sersemlik, dikkat bozukluğu, disguzi, hipoestezi, parestezi	Nöroleptik malign sendrom, serebral iskemi, uyaranlara yanıt vermeme, bilinç kaybı, deprese bilinç düzeyi, diyabetik koma ^e , denge bozukluğu, anormal koordinasyon ^e sendeleme	
Göz hastalıkları			Bulanık görme, konjunktivit, göz kurluğu	Glokom ^e , göz hareket bozukluğu, göz kayması, fotofobi, göz yaşarmasında artma, oküler hiperemi	
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Vertigo, kulak çınlaması, kulak ağrısı		
Kardiyak hastalıklar		Taşikardi, bradikardi	Atriyal fibrilasyon, atrioventriküler blok, elektrokardiyogramda QT uzaması, postural ortostatik taşikardi sendromu, normal olmayan elektrokardiyogram, palpasyonlar,	Sinüs aritmi	
Vasküler hastalıklar		Hipertansiyon	Ortostatik hipotansiyon, hipotansiyon	Akciğer embolisi ^e , venöz tromboz, iskemi ^e ,	

				kızarma	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Öksürük, burun tıkanıklığı	Dispne, pulmoner tıkanıklık, hırıltılı solunum, faringolaringeal ağrı, burun kanaması	Uyku apnesi sendromu ^e , hiperventilasyon ^e , pnömoni aspirasyon ^e , solunum sistemi tıkanıklığı, disfoni ^e	
Gastrointestinal hastalıklar		Kusma, abdominal ağrı, diyare, bulantı, konstipasyon, diş ağrısı	Ağız kuruluğu, abdominal rahatsızlık, gastroenterit, midede veya barsakta gaz birikimi	Pankreatit, bağırsak tıkanıklığı ^e , ileus, şişmiş dil, fekal enkontinans, fekalom, disfaji, dudak iltihabı (şilit) ^e	
Hepato-bilier hastalıklar		Transaminaz artışı	Gama-glutamiltransferaz artışı, hepatik enzim artışı	Sarılık ^e	
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü	Ürtiker, kaşıntı, alopesi, egzama, kuru cilt, eritem, akne	Anjiyoödem ^e , ilaç döküntüsü,- hiperkeratozis, deride renk değişikliği ^e , seboreik-dermatit ^e , kepek	
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		Sırt ağrısı,- Kas-iskelet ağrısı,	Eklem sertliği, kas spazmları, boyun ağrısı, artralji	Rabdomiyoliz ^e , kan kreatin fosfokinaz düzeyinde artış, duruş anormallliği ^e , eklem şişliği, kas zayıflığı	
Böbrek ve idrar hastalıkları			İdrar tutamama, pollaküri, dizüri	İdrar retansiyonu	
Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları				Neonatal ilaç yoksunluk sendromu (Bkz Bölüm 4.6) ^e	
Üreme sistemi ve meme			Jinekomasti, erektil	Meme akıntısı, priapizm ^e ,	

hastalıkları			disfonksiyon, boşalma bozukluğu, seksüel disfonksiyon, galaktore, amenore, menstrüel bozukluk ^d , gecikmiş menstrüasyon, vajinal akıntı	meme ağrısı, meme rahatsızlığı, meme dolgunluğu, meme büyümesi,	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Asteni, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, yorgunluk, yüksek ateş	Yüzde ödem, ödem ^d , anormal yürüme, göğüs ağrısı, göğüste rahatsızlık hissi, kırıklık, indürasyon	Hipotermi, vücut sıcaklığında azalma ^d , titreme, vücut sıcaklığında artış, susuzluk, ilaç yoksunluk sendromu ^e , enjeksiyon yerinde abse, enjeksiyon bölgesinde selülit, enjeksiyon bölgesinde kist ^e , enjeksiyon bölgesinde hematoma	
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar			Düşme		

^aAşağıda 'Hiperprolaktinemi' bakınız.

^bAşağıda 'Ekstrapiramidal semptomlar' bakınız.

^cPlasebo-kontrollü çalışmalarda, XEPLION ile tedavi edilen kişilerde diyabet, plasebo grubunda % 0.39 oran ile karşılaştırılırsa 0.32% oranında bildirilmiştir. Tüm klinik çalışmalardan elde edilen toplam insidans XEPLION ile tedavi edilen kişilerde % 0.47 olmuştur.

^dİnsomnia: Uykuyu başlatma, sürdürme güçlüğü, konvülsiyon: grand mal konvülsiyon; Ödem: genel ödem, periferik ödem gıda bırakan ödem. Adet bozukluğu: düzensiz adet, oligomenore

^eXEPLION klinik çalışmalarda gözlenmeyen fakat paliperidon ile pazarlama sonrası deneyimde görülen.

Risperidon formülasyonları ile belirlenen istenmeyen etkiler:

Paliperidon risperidonun aktif metabolitidir; Bu nedenle bu bileşiklerin (oral ve enjektabl formülasyonların ikisi de dahil olmak üzere) advers etki profilleri birbiri ile ilişkilidir.

Yukarıdaki advers etkilere ek olarak, aşağıdaki advers etkiler XEPLION ile oluşması beklenen ve risperidon ürünlerinin kullanımı ile oluşan etkiler olarak not edilmiştir.

Sinir sistemi bozuklukları: serebrovasküler hastalıklar

Göz hastalıkları: Floppy iris sendromu (intraoperative)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar: Raller

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar (risperidon enjektabl formülasyonu ile gözlenen): Enjeksiyon yerinde nekroz, enjeksiyon bölgesinde ülser

Seçilen advers etkilerin açıklanması

Anafilaktik reaksiyon

Nadiren, XEPLION ile enjeksiyondan sonra anafilaktik reaksiyon vakaları, daha önce oral risperidon veya paliperidonu tolere etmiş hastalarda pazarlama sonrası deneyim sırasında bildirilmiştir.

Enjeksiyon yerinde reaksiyonlar

Enjeksiyon bölgesinde en sık bildirilen advers etki ağrıdır. Bu reaksiyonların çoğu hafif ila orta şiddettedir. Bütün faz 2 ve faz 3 klinik çalışmalarında, enjeksiyon bölgesi ağrısının bireysel algısı zamanla sıklık ve yoğunluğu azaltmayı amaçlayan görsel analog skalada değerlendirilmiştir. Deltoid enjeksiyonlar gluteal enjeksiyonlara oranla biraz daha fazla ağrılı olarak algılanmıştır. Diğer enjeksiyon bölgesi reaksiyonları çoğunlukla hafif yoğunluktadır ve enjeksiyon bölgesinde sertleşme (yaygın), kaşıntı (yaygın olmayan) ve nodüller (seyrek) olarak tanımlanmıştır.

Ekstrapiramidal semptomlar (EPS)

EPS belirtilen semptomların bir arada olduğu toplu analizin sonucudur. Bunlar, parkinsonizm (tükrük hipersekresyonu, kas-iskelet sertliği, parkinsonizm, salya artışı, dişliçark bulgusu, bradikinezi, hipokinezi, maskeli yüz, kas gerginliği, akinezi, ense sertliği, kas sertliği, parkinson yürüyüşü, anormal glabellar refleksi, parkinsona özgü istirahat tremor), akatizi (akatizi, huzursuzluk, hiperkinezi, ve huzursuz bacak sendromu), diskinezi (diskinezi, kas

çekilmesi koreoatetoz, atetoz ve kas seyirmesi), distoni (distoni, hipertoni, tortikollis, istemsiz kas kasılmaları, kas kontraktürü, blefarospazm, okülojiri, dil felci, yüz spazmı, laringospazm, miyotoni, opistotonus, orofaringeal spazm, plörototonus, dil spazm ve trismus) ve tremordur. Semptomların geniş bir spektrumunun, mutlak bir ekstrapiramidal kökene sahip olmadığına dikkat edilmelidir.

Kilo alma

150 mg'lık başlangıç dozunun kullanıldığı 13 haftalık çalışmada, vücut ağırlığının %7'si ve daha fazla kilo alma kriterini karşılayan bireylerin oranları, XEPLION gruplarında plasebo grubuna göre daha yüksek orandadır. %7 ve daha fazla anormal kilo alımı olan denek oranı, dozla ilişkili bir eğilim göstermiştir ve insidans oranı plasebo grubunda %5 iken; XEPLION 25 mg, 100 mg ve 150 mg gruplarında plasebo ile karşılaştırmalı olarak sırasıyla %6, %8 ve %13 bulunmuştur.

Uzun dönemde nüksü önleme çalışmasının 33 haftalık açık etiketli geçiş/idame dönemi esnasında, XEPLION ile tedavi edilen deneklerin %12'si bu kritere uymuştur (çift-kör fazından son noktaya kadar \geq %7 kilo artışı); açık etiketli başlangıca göre ortalama (SD) ağırlık değişikliği +0.7 (4.79) kg olmuştur.

Hiperprolaktinemi

XEPLION alan deneklerde her iki cinsiyette de, serum prolaktin düzeyinde ortalama artışlar gözlenmiştir. Prolaktin düzeylerinde artışı düşündürebilecek advers olaylar (örn.; amenore, galaktore, jinekomasti, menstrüal bozukluklar) genel olarak deneklerin %1'inden azında bildirilmiştir.

Sınıf etkileri

Antipsikotik ilaçların kullanılması sonucunda QT uzaması, ventriküler aritmiler (ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi), ani beklenmedik ölüm, kardiyak arrest ve Torsades de pointes görülebilir.

Pulmoner embolizm ve derin ven trombozu vakaları da dahil olmak üzere, antipsikotik ilaçlarla venöz tromboembolik olay bildirilmiştir (Sıklık bilinmemektedir).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Genellikle, beklenen bulgu ve semptomlar paliperidonun bilinen farmakolojik etkilerinin artması şeklindedir. Bunlar, uyuşukluk ve sedasyon, taşikardi ve hipotansiyon, QT uzaması ve ekstrapiramidal semptomlardır. Torsade de pointes ve ventriküler fibrilasyon, oral paliperidon ile doz aşımı ayarında rapor edilmiştir. Akut doz aşımı durumunda, birden fazla ilaç ihtimali düşünülmelidir.

Tedavi gereksinimleri ve iyileşme değerlendirilirken XEPLION'un uzatılmış salım özelliği ve paliperidonun uzun yarılanma ömrü göz önünde tutulmalıdır. Paliperidonun spesifik bir antidotu yoktur. Genel destekleyici önlemler uygulanmalıdır. Hava yolu açık tutulmalı, korunmalı ve yeterli oksijenasyon, ventilasyon sağlanmalıdır. Kardiyovasküler izlemeye hemen başlanmalı ve olası aritmiler için sürekli elektrokardiyografik izleme yapılmalıdır. Hipotansiyon ve dolaşım kollapsı, intravenöz sıvı ve/veya semptomimetik ilaçlar gibi uygun önlemlerle tedavi edilmelidir. Ciddi ekstrapiramidal semptomların varlığında antikolinergik ilaçlar uygulanmalıdır. Hasta iyileşene kadar yakın denetim ve gözlem sürdürülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antipsikotikler

ATC kodu: N05A X13

XEPLION paliperidonun (+)- ve (-)- rasemik karışımını içerir.

Etki mekanizması:

Farmakolojik özellikleri geleneksel nöroleptiklerden farklı olan paliperidon, monoamin etkilerini selektif olarak bloke eden bir ajandır. Paliperidon, serotonerjik 5-HT_{2A} ve dopaminerjik D₂ reseptörlerine güçlü bir şekilde bağlanır. Paliperidon, aynı zamanda alfa-1 adrenerjik reseptörlerin ve daha az alfa-2 adrenerjik reseptörlerin ve H₁ histaminerjik reseptörlerin antagonisti olarak etki eder. (+)- ve (-)- paliperidon enantiyomerlerinin farmakolojik aktivitesi, kalitatif ve kantitatif olarak benzerdir.

Paliperidon kolinerjik reseptörlere bağlanmaz. Şizofreninin pozitif semptomlarını hafiflettiğine inanılan paliperidon güçlü bir D2-antagonist olsa da geleneksel nöroleptiklerden daha az motor fonksiyonları azaltır ve daha az katalepsiye neden olur. Baskın santral serotonin antagonizma, paliperidonun ekstrapiramidal yan etki oluşturma eğilimini azaltabilir.

Klinik Etkinlik

Şizofreninin akut tedavisi

XEPLION'un şizofreninin akut tedavisinde etkililiği, şizofreni için DSM-IV kriterlerini karşılayan akut nüks gelişmiş yatan erişkin hastalarda yapılan kısa süreli (biri 9 haftalık ve üçü 13 haftalık) çift-kör, randomize, plasebo kontrollü, sabit dozlu dört çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda I XEPLION'un sabit dozları, 9 haftalık çalışmada 1. , 8. ve 36. günlerde ve 13 haftalık çalışmalarda ek olarak 64. günde verilmiştir. XEPLION ile akut şizofreni tedavisi sırasında oral antipsikotik takviyesine ihtiyaç olmamıştır. Primer etkinlik bitiş noktası, toplam skorların aşağıda tabloda gösterildiği Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçekleri (PANSS) azalması olarak tanımlanır.

PANSS, pozitif semptomları, negatif semptomları, dağınık düşünceleri, kontrol edilemeyen saldırganlık/heyecan ve anksiyete/depresyonu değerlendirmek için beş faktörden oluşan valide edilmiş çok maddeli bir ölçektir. Fonksiyon, Kişisel ve Sosyal Performans (PSP) ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. PSP, sosyal olarak yararlı aktivite alanlarında 4 etkide kişisel ve sosyal fonksiyonu ölçen ve klinisyenin derecelendirdiği valide edilmiş bir ölçektir: Faydalı sosyal aktiviteler (iş ve çalışma), kişisel ve sosyal ilişkiler, kendi kendine bakım ve rahatsız edici ve agresif davranışlar.

XEPLION'un üç sabit dozunu (başlangıçta 150 mg'lık deltoid enjeksiyon ve bunu takiben 25 mg/4 hafta, 100 mg/4 hafta veya 150 mg/4 hafta şeklinde 3 gluteal veya deltoid doz) plasebo ile karşılaştıran 13 haftalık çalışmada (n=636), XEPLION'un üç dozu da, PANSS toplam puanını düzeltmek açısından plaseboya göre üstün bulunmuştur. Bu çalışmada, hem 100 mg/4 hafta hem de 150 mg/4 haftalık tedavi grupları PSP puanı açısından plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı üstünlük göstermişken, 25 mg/4 haftalık tedavi grubu üstünlük göstermemiştir. Bu bulgular, tedavi süresi boyunca etkililiği ve PANSS'de düzelmeyi desteklemektedir ve dördüncü gün kadar erken dönemde gözlenmiştir. Sekizinci günde ise 25 mg ve 150 mg'lık XEPLION gruplarında plaseboya göre anlamlı farklılık gözlenmiştir.

Diğer çalışmaların sonuçları XEPLION lehine istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermiştir; 50 mg doz ile yapılan bir çalışma hariç (aşağıdaki tabloya bakınız).

Şizofreni için Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) Toplam Skor – Ana hattan son noktaya değişim- Araştırmalar R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 ve R092670-PSY-3007: Primer Etkinlik Analiz					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n=160	n=155		n=161	n=160
Temel baseline	86.8 (10.31)	86.9 (11.99)	-----	86.2 (10.77)	88.4 (11.70)
Temel değişiklik	-2.9 (19.26)	-8.0 (19.90)		-11.6 (17.63)	-13.2 (18.48)
P-değeri (placeboya göre)	-----	0.034		<0.001	<0.001
R092670-PSY-3003*	n=132		n=93	n=94	n=30
Temel baseline	92.4 (12.55)	-----	89.9 (10.78)	90.1 (11.66)	92.2 (11.72)
Temel değişiklik	-4.1 (21.01)		-7.9 (18.71)	-11.00 (19.06)	-5.5 (19.78)
P-değeri (placeboya göre)	-----		0.193	0.019	-----
R092670-PSY-3007*	n=125	n=129	n=128	n=131	
Temel baseline	90.7 (12.22)	90.7 (12.25)	91.2 (12.02)	90.8 (11.70)	-----
Temel değişiklik	-7.0 (20.07)	-13.6 (21.45)	-13.2 (20.14)	-16.1 (20.36)	
P-değeri (placeboya göre)	-----	0.015	0.017	<0.001	
R092670-PSY-3007*	n=66		n=63	n=68	
Temel baseline	87.8 (13.90)	-----	88.0 (12.39)	85.2 (11.09)	-----
Temel değişiklik	6.2 (18.25)		-5.2 (21.52)	-7.8 (19.40)	
P-değeri (placeboya göre)	-----		0.001	<0.0001	

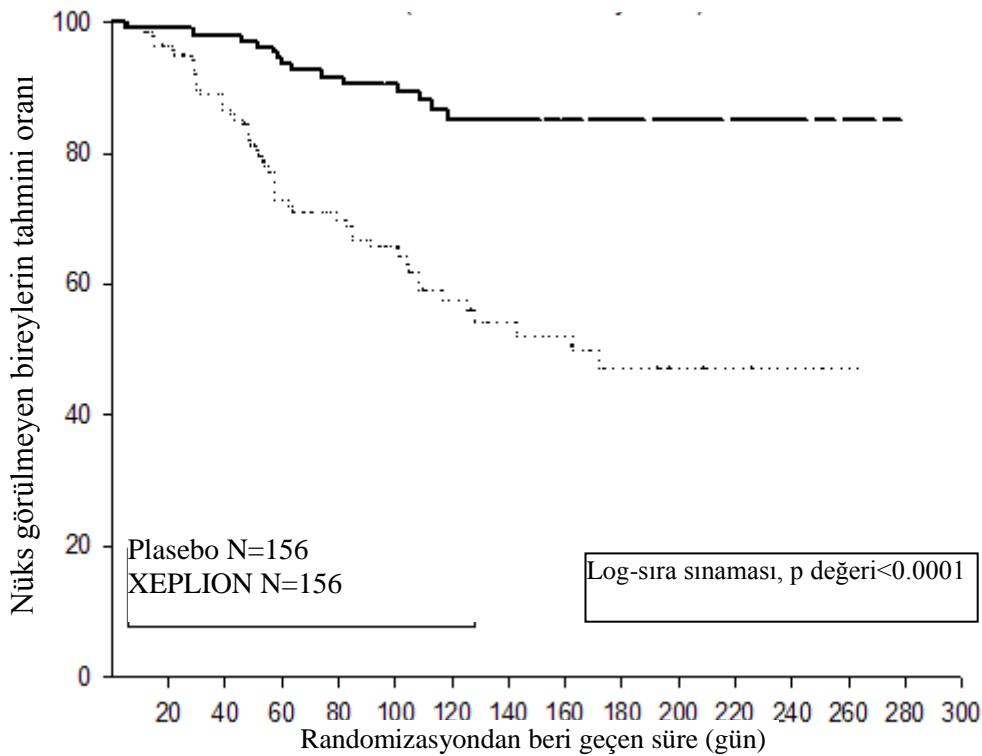
* R092670-PSY-3007 çalışması için XEPLION tedavi grubundaki tüm deneklere belirlenen dozdan sonra takip eden ilk gün 150 mg başlangıç dozu verildi.

Not: Skorda negatif değişiklik gelişmeyi gösterir.

Semptom kontrolünü idame etmek ve şizofreni relapsını geciktirmek

XEPLION'un şizofrenide semptomatik kontrolü idame etmek ve şizofrenide relapsı geciktirme açısından etkililiği, şizofreni için DSM-IV kriterlerini karşılayan 849 yaşlı olmayan erişkin gönüllüleri içeren uzun süreli çift-kör, plasebo kontrollü, esnek dozlu bir çalışmada belirlenmiştir. Bu çalışma, 33 haftalık açık etiketli akut tedavi ve stabilizasyon fazı, randomize, plasebo kontrollü bir faz ve 52 haftalık açık etiketli uzatma dönemini içermiştir. Bu çalışmada, XEPLION dozları ayda bir defa uygulanan 25, 50, 75 ve 100 mg dozlarını içermiştir; 75 mg dozuna yalnızca 52 haftalık açık etiketli uzatmada izin verilmiştir. Hastalar, başlangıçta 9 haftalık bir geçiş dönemi sırasında esnek dozlarda (25-100 mg) XEPLION almıştır. 24 haftalık koruma dönemine girmek için hastaların PANSS skorunun ≤ 75 olması gerekmiştir. Dozlama ayarlamalarına yalnızca koruma döneminin ilk 12 haftasında izin verilmiştir. Değişken uzunlukta çift-kör faz esnasında, stabilizasyon fazında aldıkları aynı XEPLION'un doz grubuna (ortanca süre 171 gün [aralıklar 1 gün-407 gün]) veya plasebo grubuna (ortalama süre 105 gün [aralıklar 8 gün-441 gün]) toplam 410 hasta şizofreni semptomlarında nöks oluşana kadar randomize olarak ayrılmıştır.

Plasebo ile karşılaştırıldığında XEPLION ile tedavi edilen hastalarda görülen belirgin relaps ($p < 0.0001$, Şekil 1) zamanını uzatan etkinlik nedenleri için çalışma erken durduruldu. (risk oranı = 4.32; % 95 CI: 2.4-7.7).



Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik kullanım ile ilgili bilgi için Bkz Bölüm 4.2

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Paliperidon palmitat paliperidonun ön ilacı olan bir palmitat esteridir. Sudaki çözünürlüğünün aşırı düşük olmasına bağlı olarak paliperidon palmitat, intramüsküler enjeksiyondan sonra paliperidona hidroliz olmadan önce yavaşça çözünür ve sistemik dolaşıma absorbe olur. Tek bir intramüsküler enjeksiyonu takiben paliperidonun plazma konsantrasyonları, 13 günlük ortalama t_{maks} süresi içinde yavaş yavaş yükselerek maksimum plazma konsantrasyonlarına yükselir. İlacın salınması, birinci gün kadar erken bir zamanda başlar ve 4 ay kadar sürer.

Deltoid kas içine tek doz intramüsküler enjeksiyonunu takiben (25 mg-150 mg), gluteal kas içine enjeksiyonla karşılaştırıldığında ortalama olarak %28 daha yüksek bir C_{maks} gözlenmiştir. 1. günde 150 mg ve 8. günde 100 mg'ın iki başlangıç deltoid intramüsküler enjeksiyonu, terapötik konsantrasyonlara hızla ulaşılmasına yardımcı olur. XEPLION'un salım profili ve doz rejimi, terapötik konsantrasyonların devam etmesini sağlamaktadır. 100 mg'lık XEPLION dozu için ortalama kararlı durum doruk noktası: iki dalga arasındaki çukur oranı, gluteal uygulamayı takiben 1.8 ve deltoid uygulamayı takiben 2.2 olmuştur. 25 mg-150 mg'lık doz aralığında XEPLION uygulamasını takiben paliperidonun görünen ortalama yarılanma ömrü 25 ile 49 gün arasında değişmiştir.

XEPLION uygulanmasının ardından paliperidon palmitat mutlak biyoyararlanımı % 100'dür.

Paliperidon palmitat uygulamasını takiben paliperidonun (+) ve (-) enantiyomerleri birbirine dönüşür ve yaklaşık olarak 1.6-1.8'lik bir EAA (+)/(-) oranına ulaşır.

Dağılım:

Rasemik paliperidon plazma proteinine %74 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

1 mg hızlı salımlı ¹⁴C-paliperidonun tek bir oral dozunun uygulanmasından 1 hafta sonra, dozun %59'u idrarla değişmeden atılmıştır. Bu durum, paliperidonun karaciğerde ileri derecede metabolize olmadığını göstermektedir. Hiçbirisi verilen dozun %6.5'inden fazlasını kapsamayan *in vivo* dört metabolik yolak tanımlanmıştır: dealkilasyon, hidroksilasyon, dehidrojenasyon ve benzisoksazolün bölünmesi. *In vitro* çalışmalar, paliperidon metabolizmasında CYP2D6 ve CYP3A4'ün rol oynadığını göstermesine rağmen, paliperidonun metabolizmasında *in vivo* olarak bu izoenzimlerin önemli bir rol oynadığına dair bir kanıt yoktur. Popülasyon farmakokinetik analizleri, oral paliperidonun uygulanmasından sonra paliperidonun görünen klerensinde CYP2D6 substratlarının hızlı metabolize edicileri ile yavaş metabolize edicileri arasında ayırt edilebilir fark göstermemiştir. İnsan karaciğer mikrozomlarında yapılan *in vitro* çalışmalar, paliperidonun, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ve CYP3A5'i içeren sitokrom P450 izoenzimleri tarafından metabolize edilen ilaçların metabolizmasını büyük ölçüde inhibe etmediğini göstermiştir.

In vitro çalışmalar, paliperidonun bir P-gp substratı olduğunu ve yüksek konsantrasyonlarda P-gp'nin zayıf bir inhibitörü olduğunu göstermiştir. *In vivo* veriler yoktur ve klinik ilişki bilinmemektedir.

Eliminasyon:

Uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %80'i idrarda ve %11'i feçeste bulunmuştur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

XEPLION uygulamasını takiben toplam paliperidon maruziyeti, 25 mg-150 mg'lık doz aralığının üzerinde dozla orantılı olmuştur ve 50 mg'ı aşan dozlarda C_{maks} için dozla-orantıdan düşüktür.

Uzun etkili paliperidon palmitat enjeksiyonu ile oral uzatılmış salımlı paliperidonun karşılaştırılması

XEPLION, paliperidonu ayda bir uygulamak üzere tasarlanmıştır. Uzatılmış salımlı oral paliperidon ise günde bir kere uygulanır. XEPLION'un başlangıç rejimi (1. gün/8. günde deltoid kas içine 150 mg/100 mg), tedaviyi oral destek kullanmaksızın başlatırken kararlı durum paliperidon konsantrasyonlarına hızla ulaşmak üzere tasarlanmıştır.

Genel olarak, XEPLION ile gözlenen genel başlangıç plazma düzeyleri, 6 mg-12 mg uzatılmış salımlı oral paliperidon ile gözlenen maruziyet sınırları içinde bulunmuştur.

XEPLION başlangıç rejiminin kullanılması, en düşük değerlerin görüldüğü doz öncesi günlerde bile (8. gün ve 36. gün) hastaların, 6 mg-12 mg uzatılmış salımlı oral paliperidonun bu maruziyet penceresinde kalmalarını sağlamıştır. İki ürün arasındaki ortanca farmakokinetik profillerindeki fark nedeni ile farmakokinetik özelliklerini direkt olarak karşılaştırılırken dikkatli olmak gerekir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Paliperidon, karaciğerde yaygın şekilde metabolize edilmemektedir. XEPLION, karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiş olmasına rağmen, hafif veya orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh sınıf B) hastalarda oral paliperidon ile yapılan bir çalışmada, serbest paliperidonun plazma konsantrasyonu, sağlıklı deneklerle benzerdir. Paliperidon, ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Değişik derecelerde böbrek yetmezliği olan deneklerde, tek bir oral 3 mg uzatılmış salımlı tablet paliperidon dozunun dağılımı incelenmiştir. Paliperidon eliminasyonu, azalan kreatinin klerensi ile birlikte azalmıştır. Paliperidonun toplam klerensi, bozulmuş böbrek fonksiyonu olan hastalar arasında hafif böbrek yetmezliğinde ($CrCl = 50 - <80$ ml/dak) ortalama %32, orta böbrek yetmezliğinde ($CrCl = 30 - <50$ ml/dak) ortalama %64 ve ağır böbrek yetmezliğinde ($CrCl = 10 - <30$ ml/dak) ortalama %71 azalmıştır. Bu durum sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında, maruziyette (EAA_{inf}) sırası ile 1.5, 2.6 ve 4.8 kat ortalama artışa denk düşer. Hafif böbrek yetmezliği olan deneklerde XEPLION ile sınırlı sayıda gözleme ve farmakokinetik simülasyonlara göre, azalan doz önerilir. (Bkz. Bölüm 4.2).

Yaşlılarda:

Sadece yaşa bağlı dozaj ayarlaması önerilmez. Ancak, kreatinin klerensinde yaşla ilgili azalma nedeni ile doz ayarlaması gerekli olabilir (Bkz. Bölüm 5.2 ve Bölüm 4.2).

İrk:

Oral paliperidon ile yapılan çalışmaların popülasyon farmakokinetiği analiz verileri, XEPLION uygulamasını takiben paliperidonun farmakokinetiğinde ırka bağlı farklılıkların kanıtını göstermemiştir.

Cinsiyet:

Erkekler ve kadınlar arasında klinik olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Sigara kullanım durumu:

İnsan karaciğer enzimleri kullanılan *in vitro* çalışmalar temel alınarak, paliperidon CYP1A2 için bir substrat değildir; dolayısıyla sigara kullanımının paliperidon farmakokinetiğine bir etkisi olmamalıdır. Oral paliperidon uzatılmış salımlı tablet ile elde edilen verilere dayanarak popülasyon farmakokinetik değerlendirmesi, sigara kullananlarda kullanmayanlara kıyasla paliperidon için biraz daha düşük bir maruziyet göstermiştir. Farkın klinik ile ilgili olmadığı düşünülmekte. Sigara XEPLION için değerlendirilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Toksikoloji

Sıçan ve köpeklerde oral uygulanan ve intramüsküler olarak uygulanan paliperidon palmitat tekrarlanan-doz toksisitesi çalışmaları sedasyon ve meme bezlerinde, genital organlarda prolaktin aracılı etkiler gibi temel farmakolojik etkiler göstermiştir. Paliperidon palmitat ile tedavi edilen hayvanların intramüsküler enjeksiyon yerinde bir enflamasyon reaksiyonu görülmüştür. Ara sıra abse oluşumu meydana gelmiştir.

Sıçanlarda ve insanlarda yaygın olarak paliperidona dönüştürülen oral risperidon ile sıçan üreme çalışmalarında, doğum ağırlığı ve yavruların hayatta kalması üzerinde advers etkiler görülmüştür. 150 mg tavsiye edilen maksimum dozda, insanda 4.1 kez maruz kalma seviyesine tekabül eden en yüksek doza kadar hamile farelere (160 mg / kg / gün) paliperidon palmitatın kas içi uygulanmasından sonra embriyotoksosite veya malformasyonlar gözlenmemiştir. Gebe hayvanlara uygulandığında diğer dopamin antagonistleri, öğrenme ve yavrularda motor gelişimi üzerinde olumsuz etkilere neden olmuştur.

Paliperidon palmitat ve paliperidon genotoksik değildirler. Sıçanlarda ve farelerde risperidonun oral karsinogenesis çalışmaları, hipofiz bezi adenomlarında artış (farelerde), pankreas endokrin adenomlarında artış (sıçanlarda) ve meme bezi adenomlarında (her iki türde de) artış gözlenmiştir. İntramüsküler olarak enjekte edilen paliperidon palmitatın karsinogenik potansiyeli sıçanlarda değerlendirilmiştir. 10, 30 ve 60 mg/kg/ay'lık dozlarda dişi sıçanlarda meme bezi adenokarsinomlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmuştur. Erkek sıçanlarda, XEPLION'un mg/kg esas alınarak 150 mg'lık maksimum önerilen insan dozunun 1.2 ve 2.2 katı olan 30 ve 60 mg/kg/ay'lık dozlarda meme bezi adenomları ve

karsinomlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür. Bu artış uzatılmış dopamin D₂ antagonizması ve hiperprolaktinemi ile ilgili olabilir. Kemirgenlerde bu tümör bulgularının insan riski ile ilişkisi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polisorbat 20

Polietilen glikol 4000

Sitrik asit monohidrat

Anhidr disodyum hidrojen fosfat

Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik ile ilgili çalışma yapılmadığından, bu tıbbi ürün başka tıbbi ürün veya seyreltici ile karıştırılmamalı, intramüsküler uygulama direk olarak kit içindeki enjektörden yapılmalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

- 25 mg (0.25 ml) paliperidon (39 mg paliperidon palmitata eşdeğer) süspansiyonu ile kullanıma hazır piston tıpalı, geri kaçış kilitli ve uç başlıklı (bromobutil lastik) bir enjektör (siklik-olefin-kopolimeri), merkezi mavi renkli bir güvenlik iğnesi ve merkezi gri renkli bir güvenlik iğnesi içeren kit

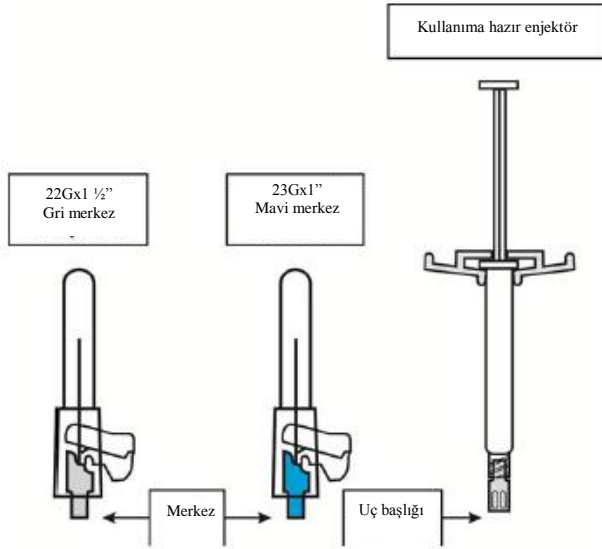
6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Enjeksiyon için süspansiyon

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

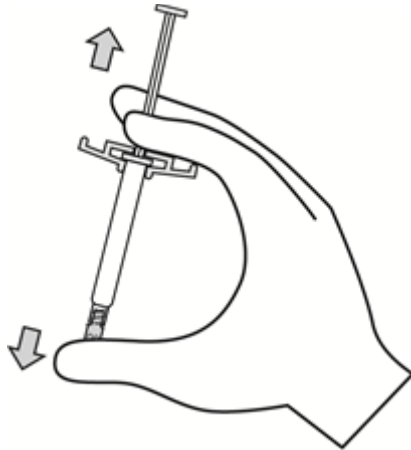
Süspansiyon sadece tek kullanımlık enjeksiyon içindir. Uygulamadan önce yabancı madde görsel olarak kontrol edilmelidir. Enjektör görsel olarak yabancı maddeden arınmış değilse kullanmayınız.

Kit, intramüsküler enjeksiyon için kullanıma hazır enjektör ve 2 güvenlik iğnesi içerir.



XEPLION sadece tek kullanım içindir.

1. Homojen bir süspansiyon sağlamak için enjektörü en az 10 saniye kuvvetli bir şekilde çalkalayınız.



2. Uygun iğneyi seçiniz.

XEPLION (150 mg)'un ilk başlangıç dozu, 1. günde DELTOID kas içine DELTOID enjeksiyona uygun iğne kullanılarak uygulanmalıdır. XEPLION (100 mg)'un ikinci başlangıç

dozu da DELTOID enjeksiyon için iğne kullanılarak bir hafta sonra (8. gün) DELTOID kasa uygulanmalıdır.

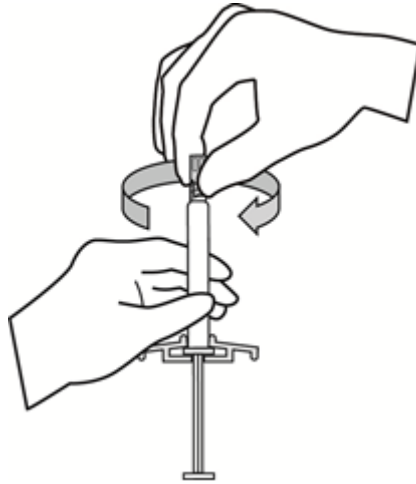
Eğer Hasta risperidon uzun etkili enjeksiyondan XEPLION'a geçiyorsa, XEPLION'un ilk enjeksiyonu (25 mg ila 150 mg arasında değişen) DELTOID veya GLUTEAL kas içine sonraki planlanan enjeksiyon zamanında enjeksiyon yeri için uygun iğne kullanılarak tatbik edilmelidir.

Bundan sonra, aylık sürdürülen enjeksiyonları enjeksiyon yeri için uygun iğne kullanılarak DELTOID veya GLUTEAL kas içine uygulanabilir.

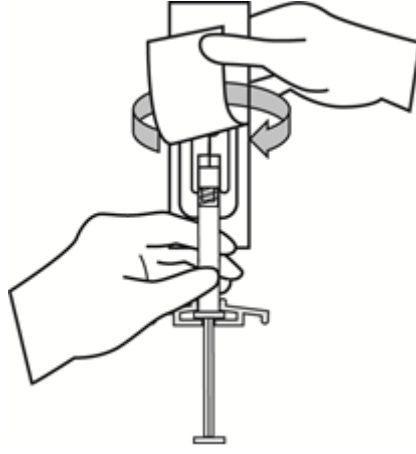
DELTOID enjeksiyon için hasta 90 kg'dan hafif ise merkezi mavi renkli 1-inch, 23 gauge iğne (25.4 mm x 0.64 mm), hasta 90 kg veya daha ağır ise merkezi gri renkli 1½-inch, 22 gauge iğne (38.1 mm x 0.72 mm) seçilir.

GLUTEAL enjeksiyon için merkezi gri olan 1½-inch, 22 gauge iğne (38.1 mm x 0.72 mm) kullanınız.

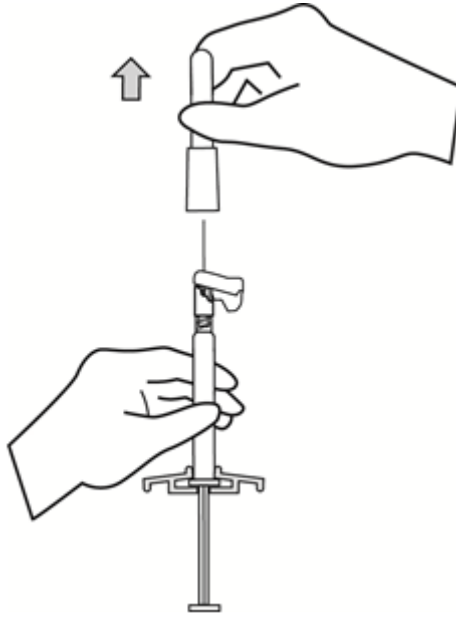
3. Enjektörü dik olarak tutarken lastik uç başlığını saat yönünde çevirerek çıkarınız.



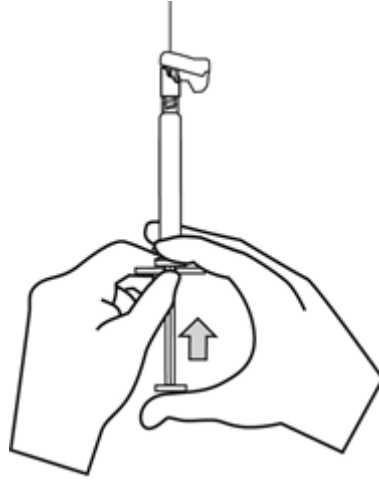
4. Güvenlik iğnesinin kabını yarıya kadar sıyırınız. Plastik sıyırma kabını kullanarak iğne kılıfını kavrayınız. Güvenlik iğnesini enjektörün cam şırınga bağlantısına saat yönünde çevirerek takınız.



5. İğnenin kılıfını düz bir şekilde çekerek iğneden ayırınız. İğne gevşeyerek enjektörden çıkabileceği için kılıfı bükmeyiniz.



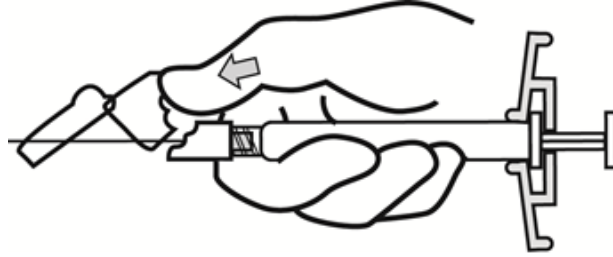
6. Havasını gidermek için, takılmış olan iğne ile birlikte enjektörü dik pozisyona getiriniz. Piston çubuğunu dikkatli bir şekilde ileri iterek enjektörün havasını gideriniz.



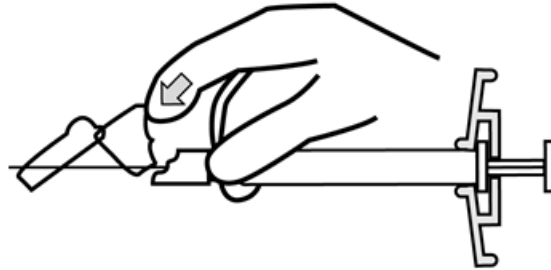
7. Enjektör içeriğinin tamamını hastanın seçilen deltoid veya gluteal kası içine intramüsküler olarak yavaşça enjekte ediniz. **İntravasküler veya subkutan olarak uygulamayınız.**

8. Enjeksiyon tamamlandıktan sonra iğne koruma sistemini etkinleştirmek için baş parmağınızı veya bir parmağınızı (8a, 8b) veya düz bir yüzeyi kullanınız. 'Klik' sesi duyulduğu zaman iğne koruma sistemi tam olarak etkinleşmiştir. İğne ile birlikte enjektörü uygun şekilde atınız.

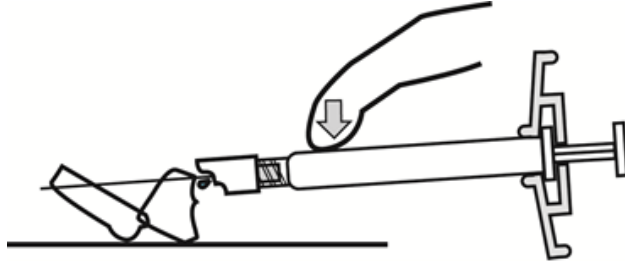
8a



8b



8c



Herhangi bir kullanılmamış ürün veya atık materyal gereklilikler doğrultusunda imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti.,

Kavacık Mahallesi Ertürk Sokak Keçeli Plaza No:13 Kavacık, Beykoz-İstanbul

Tel : 0 216 538 20 00

Faks : 0 216 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

131/88

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.08.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ