

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Ксеплион® 75 mg суспензија за инјектирање со продолжено ослободување
Ксеплион® 100 mg суспензија за инјектирање со продолжено ослободување
Ксеплион® 150 mg суспензија за инјектирање со продолжено ослободување

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

75 mg суспензија за инјектирање со продолжено ослободување

Еден претходно наполнет инјекциски шприц содржи 117 mg палиперидон палмитат во 0.75 mL, еквивалентно на 75 mg палиперидон.

100 mg суспензија за инјектирање со продолжено ослободување

Еден претходно наполнет инјекциски шприц содржи 156 mg палиперидон палмитат во 1 mL, еквивалентно на 100 mg палиперидон.

150 mg суспензија за инјектирање со продолжено ослободување

Еден претходно наполнет инјекциски шприц содржи 234 mg палиперидон палмитат во 1.5 mL, еквивалентно на 150 mg палиперидон.

За целосна листа на ексципиенси види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Суспензија за инјектирање со продолжено ослободување.
Суспензијата е бела до нечисто-бела. Суспензијата е pH неутрална (околу 7.0).

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Ксеплион е индициран за третман на одржување кај возрасни пациенти со шизофренија стабилизирани со палиперидон или рisperидон.

Кај одредени возрасни пациенти со шизофренија кои претходно имале одговор на терапија со орален палиперидон или рisperидон, Ксеплион може да се користи без претходна стабилизација со орална терапија доколку психотичните симптоми се благи до умерени и е потребен долгоделувачки третман со инјектирање.



4.2 Дозирање и начин на администрација

Дозирање

Препорачана почетна доза на лекот Ксеплион е 150 mg првиот ден од терапијата (ден 1) и 100 mg една седмица подоцна (ден 8), двете инјекции администрирани во делтоидниот мускул со цел брзо постигнување на терапевтски концентрации (види дел 5.2). Третата доза треба да се прими еден месец по втората почетна доза. Препорачана месечна доза на одржување е 75 mg; некои пациенти може да имаат корист од пониски или повисоки дози во рамки на препорачаниот опсег од 25 mg до 150 mg во зависност од индивидуалното поднесување и/или ефикасноста. За пациентите со прекумерна телесна тежина или обезни пациенти може да бидат потребни повисоки дози (види дел 5.2). По втората почетна доза, месечната доза на одржување може да биде администрирана или во делтоидниот или во глутеалниот мускул.

Прилагодување на дозата на одржување може да се прави месечно. При прилагодување на дозата треба да се земе во предвид дека лекот Ксеплион е со продолжено ослободување (види дел 5.2), бидејќи вкупниот ефект од дозите на одржување може да не биде видлив неколку месеци.

Префрлање од орален палиперидон со продолжено ослободување или орален рisperидон на Ксеплион

Со Ксеплион треба да се започне како што е опишано на почетокот од дел 4.2. За време на месечната терапија на одржување со Ксеплион, пациентите претходно стабилизирани на различни дози палиперидон таблети со продолжено ослободување, може да достигнат слично ниво на изложеност на палиперидон во состојба на рамнотежа со инјекцијата. Во табелата се прикажани дозите на Ксеплион за одржување кои се потребни за да се достигне слично ниво на изложеност во состојба на рамнотежа:

Дози на палиперидон таблети со продолжено ослободување и дози на Ксеплион кои се потребни за достигнување слично ниво на изложеност на палиперидон во состојба на рамнотежа, за време на терапијата на одржување	
Претходна доза на палиперидон таблети со продолжено ослободување	Инјекции Ксеплион
3 mg дневно	25-50 mg месечно
6 mg дневно	75 mg месечно
9 mg дневно	100 mg месечно
12 mg дневно	150 mg месечно

Во моментот на започнување со терапија со Ксеплион може да се прекине примената на оралниот палиперидон или оралниот рisperидон што се примат претходно. Кај некои пациенти може да е корисно постепено повлекување на лекот. Кај некои пациенти кои преминуваат од повисоки дози орален палиперидон (9-12 mg дневно) на глутеални инјекции со Ксеплион, може да има пониска изложеност во плазма за време на првите 6 месеци. Поради тоа, алтернативно може да се размисли за делтоидни инјекции во првите 6 месеци.

Префрлање од рисперидон инјекции со продолжено ослободување на Ксеплион

Кога пациентите треба да се префрлат од рисперидон инјекции со продолжено ослободување на Ксеплион, терапијата со Ксеплион треба да се започне на наредната предвидена инјекција. Потоа треба да се продолжи со месечна администрација на Ксеплион. Во овој случај не е потребен еднонеделниот почетен режим на дозирање со интрамускулните инјекции (ден 1 и ден 8, соодветно) како што е опишано погоре во дел 4.2. Пациентите кои претходно биле стабилизирани со различни дози рисперидон инјекции со продолжено ослободување може да постигнат слична изложеност на палиперидон во состојба на рамнотежа во текот на терапијата на одржување со месечни дози на Ксеплион, во согласност со следното:

Дози на рисперидон инјекции со продолжено дејство и на лекот Ксеплион, потребни за да се постигнат слични нивоа на палиперидон во состојба на рамнотежа	
Претходна доза на рисперидон инјекција со продолжено дејство	Инјекција Ксеплион
25 mg на секои 2 седмици	50 mg месечно
37,5 mg на секои 2 седмици	75 mg месечно
50 mg на секои 2 седмици	100 mg месечно

Прекинувањето на антипсихотичните лекови треба да биде во согласност со соодветните информации наведени во збирниот извештај за особините на лекот. Доколку се прекине терапијата со Ксеплион мора да се земе во предвид дека Ксеплион е лек со продолжено ослободување. Повремено треба да се прави проценка на потребата од лек против постоечките екстрапирамидални симптоми (ЕПС).

Пропуштени дози

Како да се избегне пропуштање на дози

Се препорачува втората почетна доза на Ксеплион да се прими една седмица по првата доза. Цел да се избегне пропуштање на дозата, втората доза на пациентите може да им се даде 4 дена пред или после временскиот период од една седмица (ден 8). Слично на тоа, третата и последователните инјекции по почетниот режим на дозирање се препорачува да се примаат еднаш месечно. За да се избегне пропуштање на месечната доза, инјекцијата може да им се даде на пациентите 7 дена пред или после датумот на закажаната месечна инјекција.

Доколку се пропушти датумот кога треба да се прими втората инјекција на Ксеплион (ден 8 ± 4 дена) препорачаното повторно воведување на лекот зависи од временскиот период што поминал по првата инјекција.

Пропуштена втора почетна доза (< 4 седмици после првата инјекција)



Доколку по првата инјекција поминале помалку од 4 седмици, на пациентот треба да му се администрира доза од 100 mg во делтоидниот мускул како втора почетна доза, што е можно побрзо. Трета инјекција Ксеплион од 75 mg треба да се администрира 5 седмици по првата инјекција, во делтоидниот или во глутеалниот мускул (без оглед на времето кога е дадена втората инјекција). Потоа треба да се следи нормалниот месечен циклус на инјекции од 25 mg до 150 mg во делтоидниот или глутеалниот мускул, врз основа на индивидуалната подносливост и/или ефикасност кај пациентот.

Пропуштена втора почетна доза (4-7 седмици после првата инјекција)

Доколку се поминати 4 до 7 седмици по првата инјекција на Ксеплион, продолжете со дозирање со две инјекции од 100 mg на следниот начин:

1. Инјекција во делтоидниот мускул што е можно побрзо
2. Уште една инјекција во делтоидниот мускул една седмица подоцна
3. Продолжување со нормалниот циклус на инјекции еднаш месечно во делтоидниот или глутеалниот мускул во дози од 25 mg до 150 mg врз основа на индивидуалната подносливост и/или ефикасност.

Пропуштена втора почетна доза (> 7 седмици по првата инјекција)

Доколку се поминати повеќе од 7 седмици по првата инјекција на Ксеплион, започнете со дозирање како што е опишано погоре за препорачаниот почетен режим на дозирање на Ксеплион.

Пропуштена месечна доза на одржување (1 месец до 6 седмици)

По започнување, се препорачува циклус на инјекции на лекот Ксеплион еднаш месечно. Доколку поминале помалку од 6 седмици по последната инјекција, дозата со која пациентот претходно бил стабилизирани треба да се администрира што е можно побрзо, и да се продолжи со инјекции на месечен интервал.

Пропуштена месечна доза на одржување (> 6 седмици до 6 месеци)

Доколку по последната инјекција на Ксеплион се поминати повеќе од 6 седмици, се препорачува следното:

За пациенти кои се стабилизирани со дози од 25 mg до 100 mg:

1. Инјекција во делтоидниот мускул што е можно побрзо со истата доза на која што бил стабилизирани пациентот претходно
2. Уште една инјекција во делтоидниот мускул (иста доза) една седмица подоцна (ден 8)
3. Продолжување со нормалниот циклус на инјекции еднаш месечно во делтоидниот или глутеалниот мускул во дози од 25 mg до 150 mg врз основа на индивидуалната подносливост и/или ефикасност.

За пациенти кои се стабилизирани со дози од 150 mg

1. Инјекција во делтоидниот мускул што е можно побрзо во доза од 100 mg
2. Уште една инјекција во делтоидниот мускул една седмица подоцна (ден 8) во доза од 100 mg



3. Продолжување со нормалниот месечен циклус на инјекции во делтоидниот или глутеалниот мускул во дози од 25 mg до 150 mg врз основа на индивидуалната подносливост и/или ефикасност.

Пропуштена месечна доза на одржување (> 6 месеци)

Доколку по последната инјекција на Ксеплион се поминати повеќе од 6 месеци, започнете со дозирање како што е опишано погоре за почетниот режим на дозирање на Ксеплион.

Посебни популации

Постари пациенти

Ефикасноста и безбедноста кај постари пациенти (> 65 години) не е утврдена.

Генерално, препорачаниот режим на дозирање на Ксеплион за постари пациенти со нормална ренална функција е ист како за помлади возрасни пациенти со нормална ренална функција. Меѓутоа, бидејќи постарите пациенти може да имаат намалена ренална функција, може да биде неопходно прилагодување на дозата (види *Ренално нарушување* подолу во текстот за препораки за дозирање кај пациенти со ренално нарушување).

Ренално нарушување

Ксеплион не е систематски испитуван кај пациенти со нарушена бубрежна функција (види дел 5.2). За пациенти со благо нарушување на функцијата на бубрезите (клиренс на креатинин ≥ 50 до < 80 ml/min) препорачана почетна доза на Ксеплион е 100 mg на ден 1 и 75 mg една седмица подоцна, и притоа двете инјекции да бидат администрирани во делтоидниот мускул. Препорачана месечна доза на одржување е 50 mg, и во граници од 25 mg до 100 mg, во зависност од индивидуалната подносливост и/или ефикасност кај пациентот.

Ксеплион не се препорачува кај пациенти со умерено или сериозно нарушување на функцијата на бубрезите (клиренс на креатинин < 50 ml/min) (види дел 4.4).

Хепатално нарушување

Врз основа на искуството со орален палиперидон, не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо или умерено хепатално нарушување. Меѓутоа, палиперидон не е проучуван кај пациенти со сериозно хепатално нарушување, поради што се препорачува внимателна примена кај таквите пациенти (види дел 5.2).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Ксеплион кај деца и адолесценти под 18-годишна возраст не е утврдена. Нема достапни податоци.

Начин на администрација

Ксеплион е наменет само за интрамускулна употреба. Не смее да се администрира на друг начин. Треба да се инјектира бавно, длабоко во делтоидниот или глутеалниот мускул. Секоја инјекција

треба да биде администрирана од страна на здравствен работник. Лекот треба да се администрира со една инјекција. Дозата не треба да се дава во поделени инјекции.

Почетните дози кои се даваат на првиот и осмиот ден мора да се администрираат во делтоидниот мускул со цел брзо да се постигнат терапевтски концентрации (види дел 5.2). По втората почетна доза, месечните дози на одржување може да се администрираат во делтоидниот или глутеалниот мускул. Доколку се јави болка на местото на инјектирање или не се поднесува инјектирањето, може да се земе во предвид промена на местото на администрација од глутеален на делтоиден мускул (или обратно) (види дел 4.8). Исто така се препорачува промена од лева на десна страна и обратно (види подолу).

За инструкции за употреба и ракување со Ксеплион, погледнете го упатството за пациентот (информации наменети за здравствени работници).

Администрација во делтоидниот мускул

Препорачаната големина на игла за администрација на почетните дози како и за дозата на одржување со Ксеплион во делтоидниот мускул се одредува според телесната тежина на пациентот. За пациенти со телесна тежина ≥ 90 kg, се препорачува игла од 1½ - инч, 22G (38,1 mm x 0,72 mm). За пациенти со телесна тежина < 90 kg, се препорачува игла од 1 - инч, 23G (25,4 mm x 0,64 mm). Инјекциите треба да се примаат наизменично во лев и во десен делтоиден мускул.

Администрација во глутеален мускул

Препорачана големина на игла за администрација на дозите за одржување на лекот Ксеплион во глутеалниот мускул е 1½ - инч, 22G (38,1 mm x 0,72 mm). Администрацијата треба да биде во горниот надворешен квадрант од глутеалната регија. Инјекциите треба да се примаат наизменично во лев и во десен глутеален мускул.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност кон активната супстанција, кон рисперидон или кон некој од ексципиенсите наведени во дел 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба на лекот

Употреба кај пациенти кои се во акутно агитирана или тешка психотична состојба

Ксеплион не треба да се користи за акутно агитирани или тешки психотични состојби кога е потребна итна контрола на симптомите.

QT интервал

Палиперидон треба претпазливо да се пропишува кај пациенти со историја на срцево заболување или фамилијарна историја на пролонгација на QT, и при истовремена употреба со други лекови за кои е познато дека го пролонгираат QT интервалот.



Невролептичен малиген синдром (НМС)

При примена на палиперидон забележана е појава на невролептичен малиген синдром (НМС), кој се карактеризира со хипертермија, мускулна ригидност, автономна нестабилност, променета свест и покачени нивоа на креатин фосфокиназа во серум. Дополнителни клинички знаци кои може да се јават се миоглобинурија (рабдомиолиза) и акутно бубрежно нарушување. Доколку кај пациентот се јават знаци или симптоми на невролептичен малиген синдром, треба да се прекине примената на палиперидон.

Тардивна дискинезија/екстрапирамидални симптоми

Лековите кои се антагонисти на допаминските рецептори се асоцирани со индукција на тардивна дискинезија, што се карактеризира со ритмички, неволни движења, главно на јазикот и/или лицето. Доколку се појават знаци и симптоми на тардивна дискинезија треба да се размисли за прекин на сите антипсихотици, вклучувајќи го и палиперидонот.

Потребна е претпазливост кај пациенти кои истовремено примаат психостимуланти (пр. метилфенидат) и палиперидон, бидејќи може да се појават екстрапирамидални симптоми при прилагодување на дозите на еден или на двата лека. Се препорачува постепено прекинување на терапијата со стимуланти (види дел 4.5).

Леукопенија, неутропенија и агранулоцитоза

При употребата на Ксеплион појавени се случаи на леукопенија, неутропенија и агранулоцитоза. Агранулоцитоза е пријавена многу ретко ($<1/10\,000$ пациенти) во постмаркетиншкото следење. Пациенти кои имаат историја на клинички значајно намалување на бројот на леукоцити или лек-индуцирана леукопенија/неутропенија, треба да се следат во првите неколку месеци од третманот и при првиот знак на значително намалување на леукоцитите треба да се размисли за прекин на Ксеплион, во отсуство на други причинители. Пациентите со клинички значајна неутропенија треба внимателно да се следат за покачена телесна температура или други знаци на инфекција и веднаш да се третираат доколку се појават такви знаци или симптоми. Пациентите со сериозна неутропенија (апсолутен број на неутрофили $<1 \times 10^9/L$) треба да прекинат со примање на Ксеплион и да се следи бројот на белите крвни клетки сè до нормализирање на состојбата.

Хиперсензитивни реакції

Во текот на постмаркетиншкиот период ретко се пријавени анафилактични реакции кај пациенти кои претходно добро поднесувале орален рисперидон или орален палиперидон (види дел 4.1 и 4.8).

Прекинете со употреба на Ксеплион доколку се јават хиперсензитивни реакции; започнете со општи мерки, клинички соодветно и следете го пациентот сè до нормализирање на состојбата (види дел 4.3 и 4.8).



Хипергликемија и дијабетес мелитус

За време на терапија со палиперидон пријавени се случаи на хипергликемија, дијабетес мелитус и влошување на постоечки дијабет, вклучително и дијабетична кома и кетоацидоза. Препорачливо е соодветно клиничко следење, во согласност со водичите за антипсихотици. Пациентите третирани Ксеплион треба да се следат за симптоми на хипергликемија (како полидипсија, полиурија, полифагија и слабост) и пациентите со дијабетес мелитус треба редовно да се следат поради влошување на нивото на глукоза.

Зголемување на телесната тежина

Со употребата на Ксеплион пријавено е значително зголемување на телесната тежина. Тежината треба редовно да се следи.

Употреба кај пациенти со пролактин-зависни тумори

Испитување на ткивни култури покажале дека пролактинот може да стимулира клеточен раст кај тумор на дојки. Иако до сега во клиничките и епидемиолошките студии не е покажана јасна поврзаност на антипсихотиците, се препорачува внимателност кај пациенти со релевантна медицинска историја. Палиперидонот треба да се користи внимателно кај пациенти со можни пролактин-зависни тумори.

Ортостатска хипотензија

Палиперидонот може да индуцира ортостатска хипотензија кај некои пациенти, врз основа на неговата алфа-блокирачка активност. Врз основа на податоци од три плацебо-контролирани студии кои траеле 6 седмици, и со фиксна доза на орален палиперидон таблети со продолжено ослободување (3, 6, 9 и 12 mg), ортостатска хипотензија била забележана кај 2,5% од испитаниците третирани со орален палиперидон, споредено со 0,8% од испитаниците третирани со плацебо.

Ксеплион треба внимателно да се користи кај пациенти со историја на кардиоваскуларно заболување (пр. срцев застој, миокарден инфаркт или исхемија, абнормална спроводливост), цереброваскуларно заболување или состојби предиспонирачки за хипотензија (пр. дехидратација и хиповолемија).

Напади

Ксеплион треба внимателно да се применува кај пациенти со историја на напади или други состојби кои потенцијално го намалуваат прагот за појава на напади.

Ренално нарушување



Плазматските концентрации на палиперидон се зголемени кај пациенти со ренално нарушување и поради тоа се препорачува прилагодување на дозата кај пациенти кај кои е нарушена функцијата на бубрезите. Ксеплион не се препорачува кај пациенти со умерено или тешко ренално нарушување (клиренс на креатинин $< 50 \text{ ml/min}$) (види дел 4.2 и 5.2).

Хепатално нарушување

Не се достапни податоци за пациенти со сериозно хепатално нарушување (Child-Pugh class C). Се препорачува внимателност доколку палиперидон се употребува кај такви пациенти.

Постари пациенти со деменција

Ксеплион не е проучуван кај постари пациенти со деменција. Ксеплион треба внимателно да се користи кај постари пациенти со деменција кои имаат ризик фактори за мозочен удар.

Искуството со рисперидон дадено подолу, се смета за валидно исто така и за палиперидон.

Вкупен морталитет

Во мета-анализа на 17 контролирани клинички студии, постари пациенти со деменција третирани со други атипични антипсихотици, вклучувајќи рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин, имале зголемен ризик за морталитет, споредено со плацебо. Помеѓу третираните со рисперидон, морталитетот бил 4%, споредено со 3,1% за плацебо.

Цереброваскуларни несакани реакции

Во рандомизирани плацебо-контролирани клинички студии кај популацијата со деменција е забележан околу 3 пати зголемен ризик од цереброваскуларни несакани реакции со примена на некои атипични антипсихотици, вклучително и рисперидон, арипипразол и оланзапин. Механизмот на овој зголемен ризик не е познат.

Паркинсонова болест и деменција со Луи тела (Lewy bodies)

Лекарите треба да го измерат ризикот наспрема користа кога го пропишуваат Ксеплион на пациенти со Паркинсонова болест или деменција со Луи тела, бидејќи овие групи на пациенти може да имаат зголемен ризик за појава на невролептичен малиген синдром, како и зголемена осетливост кон антипсихотици. Покрај екстрапирамидалните симптоми, оваа зголемена осетливост може да се манифестира со конфузија, обтундација, постурална нестабилност со чести падови.

Пријапизам

Има пријави дека антипсихотичните лекови (вклучувајќи го и рисперидон) со алфа-адренергично блокирачко дејство индуцираат пријапизам. За време на постмаркетиншкото набљудување пријапизам исто така е пријавен со орален палиперидон, што е активен метаболит на рисперидон.



Доколку пријапиизмот трае подолго од 4 часа, пациентите треба да бараат итна медицинска помош.

Регулација на телесната температура

Нарушувањето на способноста на телото да ја намалува телесната температура може да се јави поради антипсихотичните лекови. Се препорачува внимателност при пропишување на Ксеплион кај пациенти кои ќе доживуваат состојби кои може да предизвикаат покачување на телесната температура, на пр. енергично вежбање, изложување на висока температура, пациенти кои истовремено примаат лекови со антихолинергично дејство, или при дехидратација.

Венски тромбоемболизам

За време на примена на антипсихотичните лекови забележани се случаи на венски тромбоемболизам. Бидејќи кај пациентите третирани со антипсихотици често се присутни ризик фактори за венски тромбоемболизам, сите можни ризик фактори треба да бидат идентификувани пред и за време на третманот со Ксеплион и да се преземат превентивни мерки.

Антиеметичен ефект

Во претклинички студии со палиперидон забележан е антиеметичен ефект. Доколку се јави кај луѓе овој ефект може да ги маскира знаците и симптомите на предозирање со одредени лекови или состојби како интестинална опструкција, Рејев синдром и тумор на мозокот.

Администрација

Мора да се води грижа за да се избегне случајно инјектирање на Ксеплион во крвен сад.

Интраоперативен floppy iris синдром (IFIS)

Интраоперативен floppy iris синдром (IFIS) е забележан за време на операција на катаракта кај пациенти третирани со лекови со алфа 1a-адренергичен антагонистички ефект, како што е Ксеплион (види дел 4.8).

IFIS може да го зголеми ризикот од компликации на очите за време и по операцијата. Докторот офталмолог треба да биде информиран пред операцијата доколку пациентот моментално или претходно употребувал лекови со алфа 1a-адренергичен антагонистички ефект. Можната корист од прекин на алфа 1 блокирачката терапија пред операција на катаракта не е утврдена и мора да се измери наспрема ризикот од прекин на антипсихотичната терапија.

Експииенси

Овој медицински производ содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во доза, односно е „без натриум“.



4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Се препорачува внимателност кога Ксеплион се пропишува со лекови за кои е познато дека го пролонгираат QT интервалот, пр. класа IA антиаритмици (пр. кинидин, дисопирамид) и класа III антиаритмици (пр. амиодарон, соталол), некои антихистаминици, некои други антипсихотици и некои антималярици (пр. мефлокин). Оваа листа е индикативна и не е детална.

Можноста за Ксеплион да влијае врз други лекови

Не се очекува палиперидон да предизвика клинички значајни фармакокинетски интеракции со лекови што се метаболизираат со цитохром P-450 изоензимите.

Со оглед на примарните ефекти на палиперидон врз централниот нервен систем (види дел 4.8), Ксеплион треба внимателно да се користи во комбинација со други лекови со централно дејство, на пр. анксиолитици, повеќето антипсихотици, хипнотици, опијати итн. или алкохол.

Палиперидон може да го антагонизира ефектот на леводопа и други допамински агонисти. Доколку оваа комбинација е неопходна, особено при Паркинсонова болест во краен стадиум, треба да се пропише најниската ефикасна доза од овие лекови.

Поради потенцијалот за индукција на ортостатска хипотензија (види дел 4.4), може да се јави адитивен ефект кога Ксеплион се администрира со други терапевтски агенси кои го имаат овој потенцијал, како на пр. други антипсихотици, трициклични антидепресиви.

Се препорачува внимателност доколку палиперидон се комбинира со други лекови за кои е познато дека го намалуваат прагот за напади (т.е. фенотиазини или бутирофенони, трициклични антидепресиви или селективни инхибитори на повторно преземање на серотонин (SSRI), трамадол, мефлокин итн.).

Администрацијата на таблети палиперидон со продолжено ослободување во состојба на рамнотежа (12 mg еднаш дневно) со дивалпроекс натриум таблети со продолжено дејство (500 mg до 2000 mg еднаш дневно) не влијаела на фармакокинетиката на валипроат во состојба на рамнотежа.

Не е спроведена студија за интеракција помеѓу Ксеплион и литиум, меѓутоа, мала е веројатноста дека ќе се јави фармакокинетска интеракција.

Можноста за други лекови да влијаат врз Ксеплион

In vitro студии покажале дека CYP2D6 и CYP3A4 имаат минимална улога во метаболизмот на палиперидон, но не постојат in vivo и in vitro индикации дека овие изоензими имаат значајна улога во метаболизмот на палиперидон. Истовремена администрација на орален палиперидон со



пароксетин, моќен CYP2D6 инхибитор, не покажала клинички значајно влијание врз фармакокинетиката на палиперидон.

Администрацијата на орален палиперидон со продолжено ослободување еднаш дневно со карбамазепин 200 mg два пати дневно предизвикало намалување од околу 37% на средно C_{max} и AUC на палиперидон во состојба на рамнотежа. Ова намалување е предизвикано до одреден степен од 35% зголемен ренален клиренс на палиперидон како резултат на индукција на ренален P- гликопротеин од карбамазепин. Мало намалување на количината на активна супстанца екскретирана непроменета преку урина укажува на мал ефект врз CYP метаболизмот или биорасположливоста на палиперидон за време на истовремената администрација на карбамазепин. Поголемо намалување на плазматските концентрации на палиперидон може да се јави со повисоки дози на карбамазепин. По иницијација на карбамазепин дозата на Ксеплион треба повторно да се процени и да се зголеми ако е неопходно. Спротивно на тоа, при прекин на карбамазепин дозата на Ксеплион треба повторно да се процени и ако е неопходно да се намали.

Администрацијата на единечна доза палиперидон таблети 12 mg со продолжено ослободување со дивалпроекс натриум таблети со продолжено ослободување (две таблети од 500 mg еднаш дневно) резултирала со покачување од околу 50% на C_{max} и AUC на палиперидон, веројатно како резултат на зголемена орална апсорпција. Бидејќи не е забележано влијание врз системскиот клиренс, не се очекува клинички значајна интеракција помеѓу дивалпроекс натриум таблетите со продолжено ослободување и Ксеплион интрамускулната инјекција. Оваа интеракција не е проучувана со Ксеплион.

Истовремена употреба на Ксеплион со рисперидон или со орален палиперидон

Бидејќи палиперидон е главниот активен метаболит на рисперидон, потребна е внимателност кога Ксеплион се администрира заедно со рисперидон или орален палиперидон, во подолг временски период. Ограничени се податоците за безбедност при истовремена примена на Ксеплион со други антипсихотици.

Истовремена употреба на Ксеплион со психостимуланти

Истовремената употреба на психостимуланти (пр. метилфенидат) со палиперидон може да доведе до екстрапирамидални симптоми по промена на еден или на двата третмани (види дел 4.4).

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Нема соодветни податоци за употребата на палиперидон за време на бременост. Во студии со животни, интрамускулно инјектиран палиперидон, интравенозно и орално администриран палиперидон не се покажале како тератогени, но забележан е друг вид на репродуктивна токсичност (види дел 5.3). Кај новороденчиња изложени на палиперидон за време на третиот триместар од бременоста има ризик од несакани реакции, вклучувајќи екстрапирамидални и/или симптоми на повлекување на лекот, кои може да варираат во сериозноста и траењето. Пријавени се агитација, хипертонија, хипотонија, тремор, сомноленција, респираторен дистрес или нарушување во исхраната. Поради

тоа, новороденчињата треба внимателно да се следат. Ксеплион не треба да се употребува за време на бременост освен доколку тоа е неопходно.

Доење

Палиперидон се екскретира во мајчиното млеко до степен што веројатно би влијаел врз новороденчето доколку на доилка се администрираат терапевтски дози. Ксеплион не треба да се користи за време на доење.

Плодност

Во претклинички студии не се забележани релевантни ефекти.

4.7 Влијание врз способноста за возење и употреба на машини

Палиперидонот може да има минорно или средно влијание врз способноста за возење и употреба на машини, што се должи на дејството врз централниот нервен систем и видот, како седација, сомноленција, синкопа, заматен вид (види дел 4.8). Поради тоа, пациентите треба да се советуваат да не возат или да не управуваат со машини додека не се дознае нивната подложност кон Ксеплион.

4.8 Несакани дејства

Краток преглед на безбедносниот профил

Несакани реакции кои биле најчесто пријавувани во клиничките студии се несоница, главоболка, анксиозност, инфекции на горен респираторен тракт, реакција на местото на инјектирање, паркинсонизам, зголемена телесна тежина, акатизија, агитација, седација/сомноленција, гадење, констипација, вртоглавица, мускулоскелетна болка, тахикардија, тремор, абдоминална болка, повраќање, дијареа, замор и дистонија. Од наведените несакани реакции, акатизија и седација/сомноленција биле дозно-зависни.

Табеларен приказ на несаканите реакции

Прикажани се сите несакани реакции што биле пријавени со примена на палиперидон, по категорија на честота која е утврдена според клиничките студии со Ксеплион. Применети се следните поими и фреквенции: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$) и со непозната фреквенција (нема доволно податоци).

Системски класи на органи	Несакани реакции				
	Фреквенција				
	Многу чести	Чести	Невообичаени	Ретки	Непозната фреквенција
Инфекции и инфестации		инфекција на горен	пневмонија, bronхитис,	инфекција на око,	

		респираторен тракт, инфекција на уринарен тракт, инфлуенца	инфекција на респираторен тракт, синусит, цистит, инфекција на уво, тонзилит, онихомикоза, целулит,	акародерматит ,	
Нарушувања на крвта и лимфниот систем			намален број на бели крвни клетки, анемија	неутропенија, тромбоцитопенија, зголемен број на еозинофили,	агранулоцитоза
Нарушувања на имуниот систем			хиперсензитивност		анафилактичка реакција
Ендокрини нарушувања		хиперпролактинемиа ^б		Несоодветна секреција на антидиуретички хормон, присуство на глукоза во урина	
Нарушување на метаболизмот и исхраната		хипергликемија, зголемена телесна тежина, намалена телесна тежина, намален апетит	дијабетес мелитус ^г , хиперинсулинемиа, зголемен апетит, анорексија, покачени триглицериди во крвта, покачен холестерол во крвта	дијабетична кетоацидоза, хипогликемија, полидипсија	интоксикација со вода
Психијатриски нарушувања	несоница ^д	агитација, депресија, анксиозност	нарушувања на сонот, манија, намалено либидо, нервоза, кошмари	кататонија, конфузна состојба, сомнамбулизам, губење реакции во афект, аноргазмија	нарушување во исхраната, поврзано со спиењето
Нарушувања на нервниот систем		паркинсонизам ^в , акатизија ^в , седација/сомноленција,	тардна дискинезија, синкопа, психомоторна	невролептичен малиген синдром, церебрална	дијабетска кома

		дистонија ^в , вртоглавица, дискинезија ^в , тремор, главоболка	хиперактивност, постуларна вртоглавица, нарушено внимание, дисартрија, дисгезија, хипоестезија, парестезија	исхемија, немање реакција на стимули, губење на свеста, намалено ниво на свест, конвулзии ^д , нарушена рамнотежа, абнормална координација, клатење на главата	
Нарушувања на очите			заматен вид, конјуктивит, сувост на окото	глауком, нарушено движење на очите, превртување на очите, фотофобија, зголемена лакримација, окуларна хиперемиија	floppy iris синдром (интраоперат ивен)
Нарушување на увото и лабиринтот			вртоглавица, тинитус, болка во уво		
Срцеви нарушувања		тахикардија	атриовентрикуларен блок, нарушена спроводливост, пролонгиран QT електрокардиограм, синдром на постурална ортостатска тахикардија, брадикардија, абнормален електрокардиограм, палпитации	атриална фибрилација, синусна аритмија	
Васкуларни нарушувања		хипертензија	хипотензија, ортостатска хипотензија	пулмонарен емболизам, венска тромбоза, вцрвенување	исхемија

Респираторни, торакални и медијастинални и нарушувања		кашлица, назална конгестија	диспнеафаринго- ларингеална болка, епистакса	синдром на спиечка апнеа, пулмонарна конгестија, конгестија на респираторен тракт, клокотење во градите, свирење,	хипервенти- ла ција, аспирациона пневмонија, дисфонија
Гастроинтести- нални нарушувања		абдоминална болка, повраќање, гадење, констипација, дијареа, диспепсија, забоболка	абдоминални тешкотии, гастроентерит, дисфагија, сува уста, надуеност	панкреатит, интестинална опструкција, отечен јазик, фекална инконтиненци- ја, фекалома, хеилитис	илеус
Хепатобилијар- ни нарушувања		зголемено ниво на трансаминази	зголемено ниво на гама- глутамилтрансф- ераза, зголемено ниво на хепатални ензими		жолтица
Нарушување на кожата и поткожното ткиво			уртикарија, прурит, осип, алопеција, егзема, сува кожа, еритем, акни	нарушување предизвикано од лек, хиперкератоза, себореичен дерматит, првут	Стивенс- Джонсон синдром/токс- ична епидермална некролиза, ангиоедем, обезбојување на кожата
Мускулоскелет- ни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво		мускулоскелетна болка, болка во грбот, артралгија	зголемено ниво на креатин фосфокиназа во крвта, мускулни спазми, укоченост на зглобови, мускулна слабост	рабдомиолиза, оток на зглобови	абнормално држење на телото
Ренални и уринарни нарушувања			уринарна инконтиненција, нолакиурија, дисурија	ретенција на урина	
Бременост,					неонатален

период по бременоста и перинатални состојби					синдром на оттргнување од лек (види дел 4.6)
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките		аменореја	еректилна дисфункција, нарушена ејакулација, нарушен менструален циклус ^д , гинекомастија, галактореа, сексуална дисфункција, болка во дојките	пријапизам, нелагодност во дојките, отеченост на дојките, зголемени дојки, вагинален исцедок	
Генерални нарушувања и состојби на местото на администрацијата		пирексија, астенија, замор, реакција на местото на инјекција	едем на лицето, едем ^д , зголемена телесна температура, абнормален од, болка во гради, нелагодност во гради, неспокој, индурација	хипотермија, морници, чувство на жед, синдром на повлекување од лек, абцес на местото на инјекција, целулит на местото на инјекција, циста на местото на инјекција, хематом на местото на инјекција	намалена телесна температура, некроза на местото на инјекција, чир на местото на инјекција
Повреди, труења и процедурални компликации			паѓање		

^а Честотата на несаканите реакции се класифицира како „непозната“, бидејќи тие не биле забележани за време на клиничките студии за палиперидон палмитат. Овие несакани реакции се забележани или како спонтани постмаркетиншки пријави чија фреквенција не може да се одреди, или од клиничките студии спроведени за формулациите на рисперидон или орален палиперидон и/или постмаркетиншки пријави.

^б Види 'Хиперпролактинемија' подолу.

^в Види 'Екстрапирамидални симптоми' подолу.

^г Во плацебо-контролирани студии, дијабетес мелитус бил пријавен кај 0,32% од испитаниците третирани со Ксеплион, споредено со 0,39% кај плацебо групата на испитаници. Свкупната инциденца од сите клинички студии е 0,65% кај сите испитаници третирани со Ксеплион.

^д **Несоница вклучува:** иницијална несоница, несоница во текот на ноќта; **Конвулзии** вклучуваат: гранд мал конвулзија; **Едем** вклучува: генерализиран едем, периферен едем, едем што перзистира по аплицирање на притисок врз него. **Нарушен менструален циклус** вклучува: задоцнет менструален циклус, нерегуларен менструален циклус, олигоменореја.

Несакани ефекти забележани со формулации на рисперидон

Палиперидон е активниот метаболит на рисперидон, поради тоа несаканите реакции за двата лека (вклучувајќи ги и оралните и инјектибилните формулации) се релевантни едни за други.

Опис на одредени несакани реакции

Анафилактична реакција

За време на постмаркетиншкиот период ретко се пријавени случаи на анафилактична реакција по инјекција со Ксеплион, кај пациенти кои претходно добро поднесувале орален рисперидон или орален палиперидон (види дел 4.4).

Реакции на местото на инјектирање

Најчесто пријавувана несакана реакција на местото на инјектирање е болка. Најголемиот дел од овие пријавени реакции биле со блага или умерена јачина. Во сите фаза 2 и фаза 3 студии со Ксеплион, со визуелна аналогна скала било забележано дека болката на местото на инјекција се намалувала по фреквенција и интензитет со тек на времето. Малку поголема болка се чувствувала при инјекција во делтоидниот мускул, во споредба со глутеалниот мускул. Другите реакции на местото на инјекција биле главно со послаб интензитет и вклучувале индурација (често), прурит (невообичаено) и нодули (ретко).

Екстрапирамидални симптоми (ЕПС)

Екстрапирамидалните симптоми вклучуваат анализа на следните термини: паркинсонизам (вклучува хиперсекреција на салива, мускулоскелетна вкочанетост, паркинсонизам, лигавење, ригидност на мускулите (cogwheel rigidity), брадикинезија, хипокинезија, лице како маска, вкочанетост на мускулите, акинезија, вкочанетост на вратот, мускулна ригидност, паркинсонов од, абнормален глабеларен рефлекс, паркинсонов тремор во мирување), акатизија (вклучува акатизија, вознемиреност, хиперкинезија и синдром на немирни нозе), дискинезија (дискинезија, мускулни грчеви, хореоатетоза, атетоза, и миоклонус), дистонија (вклучува дистонија, хипертонија, тортиколис, неволни мускулни контракции, мускулна контрактура, блефароспазам, окулогирација, парализа на јазик, фацијален спазам, ларингоспазам, миотонија, опистотонус, орофарингеален спазам, плеврототонус, спазам на јазикот и тризмус) и тремор. Треба да се забележи дека ова е поширок спектар на симптоми кои не мора да имаат екстрапирамидално потекло.

Зголемување на телесната тежина

Во 13-неделна студија со почетно дозирање од 150 mg, испитаниците со абнормално зголемување на телесната тежина од $\geq 7\%$ покажале зависност од дозата, со инциденца од 5% во плацебо групата, споредено со 6%, 8% и 13% во групите со Ксеплион од 25 mg, 100 mg и 150 mg, соодветно.



За време на 33-неделна отворена студија за период на премин/одржување за долгорочна превенција од рецидиви, 12% од испитаниците третирани со Ксеплион се стекнале со овој критериум (зголемена телесна тежина за $\geq 7\%$ од двојно слепата фаза до завршната фаза); просечната промена на тежината била +0,7 (4,79) kg.

Хиперпролактинемија

Во клинички студии, средно покачување на пролактин во серум било забележано кај испитаници од двата пола кои примале Ксеплион. Несакани реакции кои може да укажат на зголемени нивоа на пролактин (пр. аменореа, галактореа, менструални нарушувања, гинекомастија) биле пријавени кај $< 1\%$ од испитаниците.

Видови на ефекти

Со примена на антипсихотици може да се јават QT пролонгација, вентрикуларни аритмии (вентрикуларна фибрилација, вентрикуларна тахикардија), ненадејна и необјаслива смрт, застој на срцевата работа и Torsade de pointes.

Со употреба на антипсихотични лекови појавени се случаи (со непозната честота) на венски тромбоемболизам, вклучувајќи случаи на пулмонарен емболизам и на длабока венска тромбоза.

Пријавување на суспектни несакани реакции

Пријавување на суспектните несакани реакции по регистрација на лекот е многу важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на односот корист/ризик на лекот. Здравствените работници се обврзани да ги пријават сите суспектни несакани реакции во Агенцијата за лекови и медицински средства на Република Северна Македонија:

Агенција за лекови и медицински средства на Република Северна Македонија

Ул. Свети Кирил и Методиј бр. 54, кат 1

1000 Скопје, Р. С. Македонија

Веб-страница: www.malmed.gov.mk

Email: info@malmed.gov.mk

4.9 Предозирање

Симптоми

Генерално, очекувани знаци и симптоми се тие што резултираат од прекумерно изразени фармаколошки ефекти на палиперидон, т.е. вртоглавица и седација, тахикардија и хипотензија, QT пролонгација и екстрапирамидални симптоми. Пријавени се Torsade de pointes и вентрикуларна фибрилација кај пациент предозираан со орален палиперидон. Во случај на акутно предозирање треба да се земе предвид можноста за комбинација на повеќе лекови.

Третман



При одредување на третманот и опоравувањето треба да се земат во предвид особините на продолжено ослободување на лекот како и долгиот полу-период на елиминација на палиперидон. Не постои специфичен антидот за палиперидон. Треба да се применат општи мерки, да се воспостават и одржат чисти дишните патишта и да се обезбеди соодветна оксигенација и вентилација.

Веднаш треба да се започне со кардиоваскуларно следење, кое треба да вклучува континуирано електрокардиографско следење за можни аритмии. Хипотензија и циркулаторен колапс треба да бидат третирани со соодветни мерки како интравенозни течности и/или со симпатомиметични агенси. Во случај на сериозни екстрапирамидални симптоми, треба да се администрираат антихолинергични агенси. Постојаното надгледување треба да продолжи сè до нормализирање на состојбата на пациентот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

5.1 Фармакодинамски особини

Фармакотерапевтска група: Психолептици, други антипсихотици. АТЦ код: N05AX13

Ксеплион содржи рацемска смеса од (+) и (-) – палиперидон.

Механизам на дејство

Палиперидон е селективен блокатор на дејството на моноамини, чии фармаколошки особини се различни од тие на традиционалните невroleптици. Палиперидон се врзува силно за серотонинските 5-HT₂- и допаминските D₂-рецептори. Палиперидонот исто така ги блокира алфа 1-адренергичните рецептори и во помал степен, H₁-хистаминергичните и алфа 2-адренергичните рецептори. Фармаколошката активност на (+) и (-)- енантиомерите на палиперидон е квалитативно и квантитативно слична.

Палиперидон не се врзува за холинергичните рецептори. Иако палиперидон е моќен D₂-антагонист, што се смета дека ги намалува позитивните симптоми на шизофренија, предизвикува каталепсија и намалување на моторните функции во помал степен од традиционалните невroleптици. Доминантниот централен антагонистички ефект на серотонин може да ја намали тенденцијата за предизвикување на екстрапирамидални несакани ефекти од палиперидон.

Клиничка ефикасност

Акутен третман на шизофренија

Ефикасноста на Ксеплион во акутен третман на шизофренија била утврдена во 4 краткотрајни (една 9-неделна и три 13-неделни) двојно-слепи, рандомизирани, плацебо-контролирани, фиксно-дозни студии на возрасни пациенти со акутен релапс, кои ги задоволуваат DSM-IV критериумите за шизофренија. Фиксните дози на Ксеплион во овие студии биле давани на ден 1, 8, и 36 во 9-



седмичната студија, и дополнително на ден 64 од 13-седмичните студии. За време на акутниот третман со Ксеплион не бил потребен дополнителен орален антипсихотичен третман. Примарно ефикасноста била дефинирана како намалување на вкупниот PANSS резултат (скала за позитивните и негативните синдроми), како што е прикажано во табелата подолу. PANSS е валидирана листа и се состои од пет фактори за евалуација на позитивните и негативните симптоми, неорганизирани мисли, неконтролирана насилност/возбуда, и анксиозност/депресија. Функционирањето било евалуирано со употреба на скалата за лични и социјални перформанси (PSP). PSP е валидирана скала што го мери личното и социјалното функционирање во четири области: социјално корисни активности (работа и учење), лични и социјални врски, грижа за себе и вознемирувачко и агресивно однесување.

Во 13-неделна студија (n=636) во која се споредувале три фиксни дози на Ксеплион (иницијална делтоидна инјекција од 150 mg проследена со 3 глутеални или делтоидни дози од 25mg/4 седмици, 100 mg/4 седмици или 150 mg/4 седмици) со плацебо, сите три дози на Ксеплион биле супериорни на плацебото во подобрување на PANSS вкупниот резултат. Во оваа студија, во групите со дози од 100 mg/4 седмици и 150 mg/4 седмици, но не и во групата со доза од 25 mg/4 седмици, покажана е статистичка супериорност над плацебото за PSP резултатот. Овие резултати ја покажуваат ефикасноста за време на целиот третман и подобрување на PANSS и биле забележани рано на ден 4 со значително одвојување од плацебо кај групите со 25 mg и 150 mg Ксеплион до ден 8.

Резултатите од другите студии биле статистички значајни во корист на Ксеплион, освен за дозата од 50 mg во една од студиите (види ја табелата подолу).



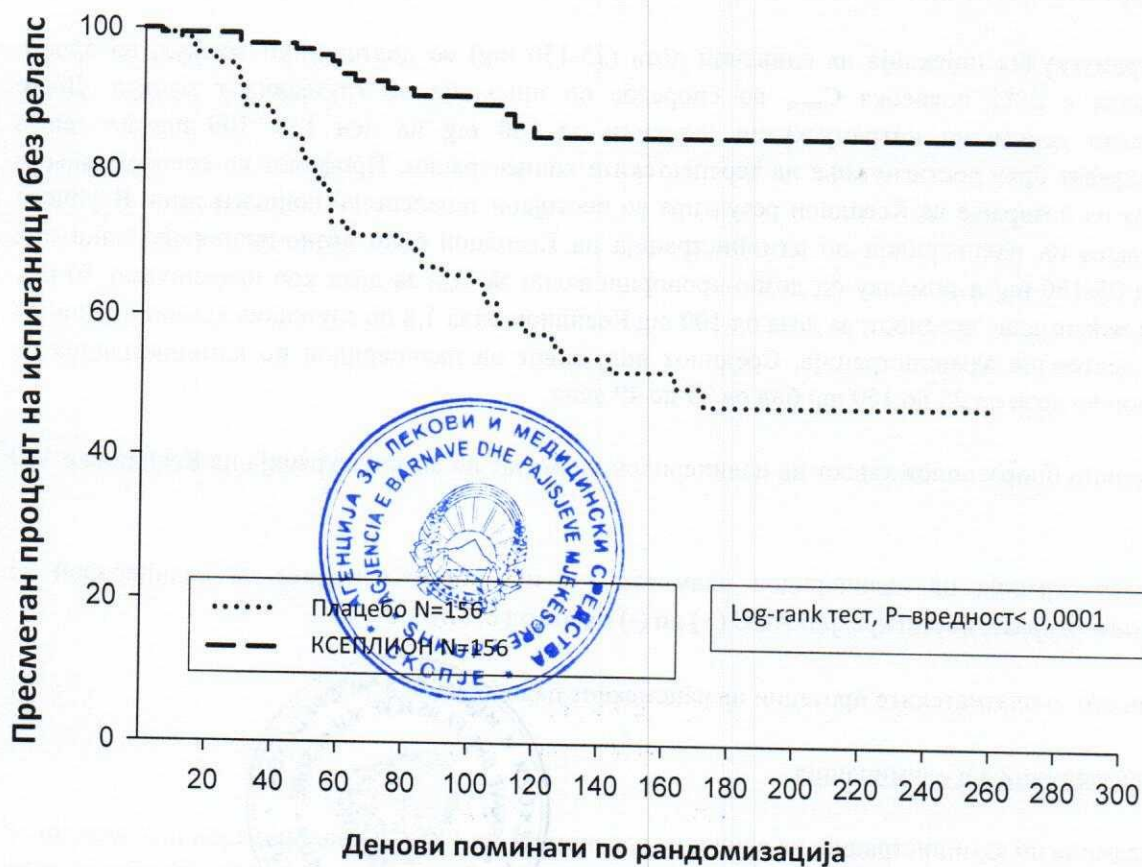
Резултати од скалата на позитивни и негативни синдроми за шизофренија (PANSS) – промена од почетна до крајна вредност – LOCF за студии R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 и R092670-PSY-3007: Примарна анализа на ефикасноста					
	Плацебо	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n=160	n=155		n=161	n=160
Основна средна вредност (SD)	86.8 (10.31)	86.9 (11.99)		86.2 (10.77)	88.4 (11.70)
Средна вредност на промената (SD)	-2.9 (19.26)	-8.0 (19.90)	--	-11.6 (17.63)	-13.2 (18.48)
P-вредност (наспрема плацебо)	--	0.034		<0.001	<0.001
R092670-PSY-3003	n=132		n=93	n=94	n=30
Основна средна вредност (SD)	92.4 (12.55)		89.9 (10.78)	90.1 (11.66)	92.2 (11.72)
Средна вредност на промената (SD)	-4.1 (21.01)	--	-7.9 (18.71)	-11.0 (19.06)	-5.5 (19.78)
P-вредност (наспрема плацебо)	--		0.193	0.019	--
R092670-PSY-3004	n=125	n=129	n=128	n=131	
Основна средна вредност (SD)	90.7 (12.22)	90.7 (12.25)	91.2 (12.02)	90.8 (11.70)	
Средна вредност на промената (SD)	-7.0 (20.07)	-13.6 (21.45)	-13.2 (20.14)	-16.1 (20.36)	--
P-вредност (наспрема плацебо)	--	0.015	0.017	<0.001	
R092670-SCH-201	n=66		n=63	n=68	
Основна средна вредност (SD)	87.8 (13.90)		88.0 (12.39)	85.2 (11.09)	
Средна вредност на промената (SD)	6.2 (18.25)	--	-5.2 (21.52)	-7.8 (19.40)	--
P-вредност (наспрема плацебо)	--		0.001	<0.0001	

* За студијата R092670-PSY-3007 почетна доза од 150 mg на ден 1 била дадена на сите субјекти во групите со Ксеплион, проследено со пропишаната доза после тоа.

Забелешка: Негативна промена во резултатите укажува на подобрување.

Одржување контрола на симптомите и одложување на релапс на шизофренија

Ефикасноста на Ксеплион во одржување на симптоматска контрола и во одложување на релапс на шизофренијата била утврдена во двојно-слепа, долгорочна, плацебо-контролирана студија со флексибилни дози, која вклучувала 849 возрасни индивидуи кои ги задоволувале DSM-IV критериумите за шизофренија. Оваа студија вклучувала 33-неделна отворена фаза на акутна терапија и фаза на стабилизација, рандомизирана, двојно слепа плацебо-контролирана фаза за следење на релапс, и 52-неделна отворена фаза. Во оваа студија, месечно биле администрирани дози од 25, 50, 75 и 100 mg Ксеплион; дозата од 75 mg била дозволена само во 52-неделниот период. Испитаниците иницијално примиле флексибилни дози (25-100 mg) Ксеплион за време на 9-неделниот транзиционен период, проследено со 24-неделен период на одржување, во кој било потребно индивидуите да имаат PANSS скор ≤ 75 . Прилагодување на дозите било дозволено само во првите 12 седмици од периодот на одржување. Вкупно 410 стабилизирани пациенти биле рандомизирани или на Ксеплион (просечно траење 171 ден [од 1 до 407 дена]) или на плацебо (просечно траење 105 дена [од 8 до 441 дена]) додека не се јават симптоми на релапс на шизофренија во двојно слепата фаза. Студијата била прекината рано поради ефикасноста, бидејќи било забележано дека кај пациентите третирани со Ксеплион времето на појавување на релапс е значително подолго ($p < 0.0001$, Слика 1) во споредба со плацебото (однос на ризик = 4.32; 95% CI: 2.4-7.7).



Слика 1: Каплан-Мајер-ов дијаграм за времето до релапс – анализа на податоци (анализа на податоци: со намера да лекува)

Педијатриска популација

Европската Агенција за лекови (ЕМА) ја повлече обврската за поднесување на резултатите од студиите за Ксеплион кај педијатриската популација со шизофренија. Видете дел 4.2 за информации за педијатриска употреба.

5.2 Фармакокинетски особини

Апсорпција и дистрибуција

Палиперидон палмитат е палмитатен естер, пролек на палиперидон. Поради неговата многу ниската растворливост во вода, палиперидон палмитат бавно се раствора по интрамускулна инјекција пред да се хидролизира до палиперидон и да се апсорбира во системската циркулација. По единечна интрамускулна доза, концентрацијата на палиперидон во плазма постепено се покачува за да постигне максимална концентрација во плазма за просечно T_{max} од 13 дена. Ослободувањето на активната супстанција започнува на ден 1 и трае најмалку 4 месеци.

По интрамускулна инјекција на единечни дози (25-150 mg) во делтоидниот мускул, во просек забележана е 28% повисока C_{max} во споредба со инјекција во глутеалниот мускул. Двете иницијални делтоидни интрамускулни инјекции од 150 mg на ден 1 и 100 mg на ден 8 овозможуваат брзо достигнување на терапевтските концентрации. Профилот на ослободување и режимот на дозирање на Ксеплион резултира во постојани терапевтски концентрации. Вкупното изложување на палиперидон по администрација на Ксеплион било дозно-пропорционално при дози од 25-150 mg и помалку од дозно-пропорционално за C_{max} за дози кои надминуваат 50 mg. Средна максимална вредност: за доза од 100 mg Ксеплион била 1,8 по глутеална администрација и 2,2 по делтоидна администрација. Средниот полуживот на палиперидон по администрација на Ксеплион во дози од 25 до 150 mg бил од 25 до 49 дена.

Апсолутната биорасположливост на палиперидон палмитат по администрација на Ксеплион е 100 %.

По администрација на палиперидон палмитат, (+) и (-) енантиомерите на палиперидон се интерконвертираат, постигнувајќи AUC (+) до (-) однос од околу 1,6-1,8.

Врзувањето за плазматските протеини на рацемскиот палиперидон е 74%.

Биотрансформација и елиминација

Една седмица по администрација на единечна орална доза од 1 mg ^{14}C -палиперидон што веднаш се ослободува, 59% од дозата била екскретирана непроменета во урината, што покажува дека



палиперидон не се метаболизира во црниот дроб во голем степен. Околу 80% од администрираната радиоактивност се јавува во урината и 11% во фецесот. Четири метаболни патишта се утврдени *in vivo*, а ниеден од нив не е одговорен за повеќе од 6,5% од дозата: деалкилација, хидроксилација, дехидрогенација и расцепување на бензизоксазол. Иако според *in vitro* студиите CYP2D6 и CYP3A4 имаат улога во метаболизмот на палиперидон, нема *in vivo* доказ дека овие изоензими имаат значајна улога во метаболизмот на палиперидон. Анализа на фармакокинетиката кај популацијата не покажала забележлива разлика во клиренсот на палиперидон по администрација на орален палиперидон помеѓу брзите метаболизери и бавните метаболизери на CYP2D6 супстратите. Во *in vitro* студии на човечки хепатални микрозоми, покажано е дека палиперидон не го инхибира значително метаболизмот на лекови метаболизирани од цитохром P450 изоензимите, вклучувајќи ги CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5.

Во *in vitro* студите покажано е дека палиперидонот е супстрат на П-гликопротеинот (P-gp) и слаб инхибитор на P-gp при високи концентрации. Не се достапни *in vivo* податоци и не е позната клиничката значајност.

Инјекција палиперидон палмитат со долго дејство наспрема орален палиперидон со продолжено ослободување

Ксеплион е формулиран така што палиперидон се ослободува во текот на еден месец, додека оралниот палиперидон со продолжено ослободување се администрира дневно. Почетниот дозен режим на Ксеплион (150 mg/100 mg во делтоидниот мускул на ден 1/ден 8) е формулиран со цел брзо постигнување на концентрации на палиперидон во состојба на рамнотежа, кога терапијата се започнува без употреба на орална терапија.

Генерално, вкупната концентрација на лекот Ксеплион во плазма во почетокот била во границите на изложувањето забележано со 6-12 mg орален палиперидон со продолжено ослободување. Употребата на почетниот режим на дозирање на Ксеплион овозможува пациентите да останат во овие граници на изложување од 6-12 mg орален палиперидон со продолжено ослободување дури и на деновите пред дозирање (ден 8 и ден 36). Поради разликата во фармакокинетскиот профил помеѓу овие два лека, потребно е внимание при директна споредба на нивните фармакокинетски особини.

Хепатално нарушување

Палиперидон не се метаболизира во црниот дроб во голем степен. Иако Ксеплион не е проучуван кај пациенти со хепатално нарушување, не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо или умерено хепатално нарушување. Во студија со орален палиперидон кај субјекти со умерено хепатално нарушување (Child-Pugh class B), плазматските концентрации на слободен палиперидон биле слични на тие кај здрави субјекти. Палиперидон не е проучуван кај пациенти со сериозно хепатално нарушување.

Ренално нарушување

Диспозицијата на една таблета орален палиперидон 3 mg со продолжено ослободување била проучувана кај пациенти со различен степен на ренална функција. Елиминацијата на палиперидон се намалувала со намалување на клиренсот на креатинин. Вкупниот клиренс на палиперидон бил редуциран кај пациенти со нарушена ренална функција, во просек за 32% кај благо ($CrCl = 50$ до <80 ml/min), 64% кај умерено ($CrCl = 30$ до < 50 ml/min) и 71% кај сериозно ($CrCl = 10$ до < 30 ml/min) ренално нарушување, што одговара на просечно покачено изложување (AUC_{inf}) од 1,5; 2,6 и 4,8 пати, соодветно, споредено со здрави индивидуи. Врз основа на ограничен број на набљудувања со Ксеплион кај индивидуи со благо ренално нарушување и фармакокинетски симулации, се препорачува намалена доза (види дел 4.2).

Постари пациенти

Анализа на фармакокинетиката кај популацијата не покажала разлика во фармакокинетиката во зависност од возраста.

Индекс на телесна маса (BMI)/ Телесна тежина

Фармакокинетските студии со палиперидон палмитат покажале пониски (10 – 20%) концентрации на палиперидон во плазма кај пациенти со прекумерна телесна тежина или обезни пациенти, во споредба со пациенти со нормална телесна тежина (види дел 4.2).

Раса

Популационата фармакокинетска анализа на податоци од студии со орален палиперидон не покажала доказ за расна поврзаност во разликите на фармакокинетиката на палиперидон по примена на Ксеплион.

Пол

Не се забележани клинички значајни разлики помеѓу мажите и жените.

Пушачки статус

Врз основа на *in vitro* студии со човечки хепатални ензими, палиперидон не е супстрат на CYP1A2; поради тоа, пушењето не би требало да има влијание врз фармакокинетиката на палиперидон. Ефектот на пушењето врз фармакокинетиката на палиперидон не е проучуван со Ксеплион. Популациона фармакокинетска анализа базирана на податоци од таблети на орален палиперидон со продолжено ослободување покажала малку пониско изложување на палиперидон кај пушачи во споредба со непушачи. Меѓутоа, мала е веројатноста за оваа разлика да биде клинички значајна.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Во студии на токсичност со повторени дози интравенски и интрамускулно инјектиран палиперидон палмитат (1-месечна формулација) и орално администриран палиперидон кај стаорци и кучиња, покажани се



главно фармаколошки ефекти, како седација и пролактин-посредувани ефекти врз млечните жлезди и половите органи. Кај животните третирани со палиперидон палмитат била забележана воспалителна реакција на местото на интрамускулната инјекција. Повремено се јавил абцес.

Во испитување репродукција кај стаорци со орален рисперидон, кој во голем степен се конвертира во палиперидон кај стаорци и кај луѓе, биле забележани несакани ефекти врз тежината по раѓање и преживувањето на потомокот. Не биле забележани ембриотоксичност или малформации по интрамускулна администрација на палиперидон палмитат на бремени стаорци со највисоката доза (160 mg/kg дневно), што одговара на 4.1 пати поголема изложеност од онаа кај луѓе при максимално препорачаната доза од 150 mg. Кога биле администрирани други допамински антагонисти кај бремени животни, предизвикале негативно влијание врз способностите за учење и моторен развој кај потомокот.

Палиперидон палмитат и палиперидон не се покажале како генотоксични. Во студии за карциногеност за орален рисперидон кај стаорци и глувци биле забележани зголемување на аденомите на хипофизата (кај глувци), аденоми на панкреас (стаорци), и аденоми на млечни жлезди (кај двата вида). Карциногениот потенцијал на интрамускулно инјектиран палиперидон палмитат бил проценуван кај стаорци. Значително било зголемувањето на аденокарциномите на млечните жлезди кај стаорците од женски пол при дози од 10, 30 и 60 mg/kg/месечно. Кај стаорците од машки пол забележано е статистички значајно зголемување на аденомите на млечните жлезди и карциномите при дози од 30 и 60 mg/kg/месечно, што е за 1.2 до 2.2 пати повисоко од нивото на изложување при максималната доза препорачана за луѓето од 150 mg. Овие тумори може да се должат на пролонгиран допамински D2 антагонизам и хиперпролактинемија. Значајноста на овие откритија кај глодари во однос на ризикот кај луѓето не е позната.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

Полисорбат 20
Полиетилен гликол 4000
Монохидрат на лимонска киселина
Анхидрозен динатриум хидроген фосфат
Натриум дихидроген фосфат монохидрат
Натриум хидроксид (за прилагодување на pH)
Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилности

Овој лек не смее да се меша со други лекови.

6.3 Рок на употреба

2 години.

6.4 Посебни предупредувања за складирање

Да се чува на температура под 30°C.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

75 mg

0.75 mL суспензија во претходно наполнет шприц (цикличен-олефин кополимер) со затворувач, граничник (backstop) и капаче за врвот (бромобутилна гума) со 22 G 1 ½ -инчна безбедносна игла (0,72 mm x 38,1 mm) и 23G 1-инчна безбедносна игла (0,64 mm x 25,4 mm).

100 mg

1 mL суспензија во претходно наполнет шприц (цикличен-олефин кополимер) со затворувач, граничник (backstop) и капаче за врвот (бромобутилна гума) со 22 G 1 ½ -инчна безбедносна игла (0,72 mm x 38,1 mm) и 23G 1-инчна безбедносна игла (0,64 mm x 25,4 mm).

150 mg

1.5 mL суспензија во претходно наполнет шприц (цикличен-олефин кополимер) со затворувач, граничник (backstop) и капаче за врвот (бромобутилна гума) со 22 G 1 ½ -инчна безбедносна игла (0,72 mm x 38,1 mm) и 23G 1-инчна безбедносна игла (0,64 mm x 25,4 mm).

Големина на пакувањето

Пакувањето содржи 1 претходно наполнет шприц и 2 игли.

6.6 Посебни предупредувања за отстранување

Секој неупотребен производ или отпаден материјал треба да се острани во согласност со локалните барања.

7. Носител на одобрение за ставање на лек во промет

ФАРМИКС Дооел

Бул. Партизански одреди 14А/10,

1000 Скопје

Р.С. Македонија

Тел: 02 3109 200

Факс: 02 3132 932

8. Број и датум на обнова на одобрение за ставање лек во промет

Ксеплион 75 mg: 11-5401/1 од 27.05.2022

Ксеплион 100 mg: 11-5399/1 од 27.05.2022



Ксеплион 150 mg: 11-5400/1 од 27.05.2022

9. Датум на прво одобрение за ставање на лекот во промет

06.04.2017

10. Датум на последна ревизија на текстот

Јули, 2023

