

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xeplion 25 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
Xeplion 50 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
Xeplion 75 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
Xeplion 100 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
Xeplion 150 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

25 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Ogni siringa pre-riempita contiene 39 mg di paliperidone palmitato equivalenti a 25 mg di paliperidone.

50 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Ogni siringa pre-riempita contiene 78 mg di paliperidone palmitato equivalenti a 50 mg di paliperidone.

75 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Ogni siringa pre-riempita contiene 117 mg di paliperidone palmitato equivalenti a 75 mg di paliperidone.

100 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Ogni siringa pre-riempita contiene 156 mg di paliperidone palmitato equivalenti a 100 mg di paliperidone.

150 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Ogni siringa pre-riempita contiene 234 mg di paliperidone palmitato equivalenti a 150 mg di paliperidone.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

La sospensione è di colore da bianco a biancastro. La sospensione è a pH neutro (circa 7,0).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xeplion è indicato per la terapia di mantenimento della schizofrenia in pazienti adulti stabilizzati con paliperidone o risperidone.

In pazienti adulti selezionati con schizofrenia e che abbiano precedentemente risposto a paliperidone o risperidone orale, è possibile usare Xeplion senza una precedente stabilizzazione con trattamento orale se i sintomi psicotici sono da lievi a moderati e se è necessario un trattamento iniettabile ad azione prolungata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Si raccomanda di iniziare Xeplion con una dose di 150 mg al giorno 1 di trattamento e una dose di 100 mg una settimana dopo (giorno 8), in entrambi i casi somministrata nel muscolo deltoide in maniera da ottenere rapidamente le concentrazioni terapeutiche (vedere paragrafo 5.2). La terza dose deve essere somministrata un mese dopo la seconda dose. La dose di mantenimento mensile raccomandata è di 75 mg; alcuni pazienti possono beneficiare di dosi minori o maggiori entro il range raccomandato di 25-150 mg in base a una tollerabilità e/o efficacia soggettiva. I pazienti in sovrappeso o obesi possono richiedere dosi vicine al range superiore (vedere paragrafo 5.2). Dopo la seconda dose iniziale, è possibile somministrare le dosi di mantenimento mensili sia nel muscolo deltoide sia nel gluteo.

L'aggiustamento della dose di mantenimento può essere fatto mensilmente. Nell'eseguire aggiustamenti della dose, devono essere considerate le caratteristiche di rilascio prolungato di Xeplion (vedere paragrafo 5.2), poiché l'effetto pieno delle dosi di mantenimento potrebbe non risultare evidente per diversi mesi.

Passaggio da paliperidone orale a rilascio prolungato o da risperidone orale a Xeplion

Xeplion deve essere iniziato come descritto in precedenza all'inizio del paragrafo 4.2. Durante il trattamento di mantenimento mensile con Xeplion, pazienti precedentemente stabilizzati con dosi diverse di paliperidone compresse a rilascio prolungato possono raggiungere una simile esposizione a paliperidone allo stato stazionario attraverso l'iniezione. Le dosi di mantenimento di Xeplion necessarie per raggiungere una simile esposizione allo stato stazionario sono mostrate come segue:

Dosi di paliperidone compresse a rilascio prolungato e di Xeplion necessarie per raggiungere una simile esposizione a paliperidone allo stato stazionario durante il trattamento di mantenimento	
Dose precedente di paliperidone compresse a rilascio prolungato	Iniezione di Xeplion
3 mg al giorno	25-50 mg al mese
6 mg al giorno	75 mg al mese
9 mg al giorno	100 mg al mese
12 mg al giorno	150 mg al mese

Nella fase iniziale di trattamento con Xeplion, è possibile sospendere il precedente paliperidone orale o risperidone orale. Alcuni pazienti possono trarre beneficio da una sospensione graduale. Alcuni pazienti che passano da dosi orali di paliperidone più elevate (ad es. 9-12 mg al giorno) a iniezioni nel gluteo con Xeplion possono avere un'esposizione plasmatica inferiore durante i primi 6 mesi successivi al passaggio. Di conseguenza, in alternativa, si potrebbe considerare di somministrare iniezioni nel deltoide per i primi 6 mesi.

Passaggio da risperidone iniettabile a rilascio prolungato a Xeplion

Quando i pazienti effettuano il passaggio da risperidone iniettabile a rilascio prolungato, iniziare la terapia con Xeplion al posto della successiva iniezione programmata. Xeplion deve essere poi continuato a intervalli mensili. Lo schema posologico iniziale della prima settimana, che include le iniezioni intramuscolari (rispettivamente al giorno 1 e al giorno 8) come descritto al paragrafo 4.2 non è necessario.

I pazienti precedentemente stabilizzati con diverse dosi di risperidone iniettabile a rilascio prolungato possono ottenere una simile esposizione a paliperidone allo stato stazionario durante il trattamento di mantenimento con dosi mensili di Xeplion in base allo schema seguente:

Dosi di risperidone iniettabile a rilascio prolungato e di Xeplion necessarie ad ottenere una simile esposizione a paliperidone allo stato stazionario	
Dose precedente di risperidone iniettabile a rilascio prolungato	Iniezione di Xeplion
25 mg ogni 2 settimane	50 mg al mese
37,5 mg ogni 2 settimane	75 mg al mese
50 mg ogni 2 settimane	100 mg al mese

L'interruzione del trattamento con medicinali antipsicotici deve essere fatta in accordo con le appropriate informazioni prescrittive. Se Xeplion viene sospeso, devono essere considerate le sue caratteristiche di rilascio prolungato. La necessità di continuare eventuali medicinali preesistenti contro i sintomi extrapiramidali (EPS, ExtraPyramidal Symptoms) deve essere rivalutata periodicamente.

Mancata assunzione di una dose

Come evitare la mancata assunzione di una dose

Si raccomanda di somministrare la seconda dose della fase iniziale della terapia di Xeplion una settimana dopo la prima dose. Per evitare di perdere una dose, è possibile praticare la seconda dose ai pazienti 4 giorni prima o 4 giorni dopo il termine stabilito ad una settimana (giorno 8). Allo stesso modo, dopo la fase iniziale, si raccomanda di praticare la terza iniezione e le iniezioni successive una volta al mese. Per evitare di perdere una dose mensile, è possibile praticare l'iniezione ai pazienti fino a 7 giorni prima o 7 giorni dopo il termine mensile stabilito.

Se la data prevista per la seconda iniezione di Xeplion (giorno 8 ± 4 giorni) è passata, la modalità raccomandata per riprendere la terapia dipende dal tempo trascorso dalla prima iniezione al paziente.

Mancata assunzione della seconda dose della fase iniziale (< 4 settimane dalla prima iniezione)

Se sono trascorse meno di 4 settimane dalla prima iniezione, allora si deve somministrare la seconda iniezione al paziente di 100 mg nel muscolo deltoide il prima possibile. Una terza iniezione di Xeplion di 75 mg nel muscolo deltoide o gluteo va somministrata 5 settimane dopo la prima iniezione (indipendentemente da quando sia stata praticata la seconda iniezione). Il normale ciclo mensile di iniezioni nel muscolo deltoide o gluteo di 25-150 mg, in base alla tollerabilità e/o efficacia individuale del paziente, deve essere seguito da lì in poi.

Mancata assunzione della seconda dose della fase iniziale (4-7 settimane dalla prima iniezione)

Se sono trascorse da 4 a 7 settimane dalla prima iniezione di Xeplion, ripristinare il dosaggio con due iniezioni di 100 mg nel modo seguente:

1. una iniezione nel deltoide il prima possibile
2. un'altra iniezione nel deltoide una settimana dopo
3. ripresa del normale ciclo mensile di iniezioni nel muscolo deltoide o gluteo di 25-150 mg, in base alla tollerabilità e/o efficacia individuale del paziente.

Mancata assunzione della seconda dose della fase iniziale (> 7 settimane dalla prima iniezione)

Se sono trascorse più di 7 settimane dalla prima iniezione di Xeplion, iniziare la somministrazione come descritto nelle raccomandazioni relative alla fase iniziale di Xeplion indicate precedentemente.

Mancata assunzione della dose di mantenimento mensile (da 1 mese a 6 settimane)

Dopo la fase iniziale, il ciclo di iniezioni raccomandato di Xeplion è mensile. Se sono trascorse meno di 6 settimane dall'ultima iniezione, allora la dose stabilita in precedenza deve essere somministrata il prima possibile, seguita dalle iniezioni a intervalli mensili.

Mancata assunzione della dose di mantenimento mensile (da > 6 settimane a 6 mesi)

Se sono trascorse più di 6 settimane dall'ultima iniezione di Xeplion, le raccomandazioni sono le seguenti:

Per pazienti stabilizzati con dosi da 25 a 100 mg

1. una iniezione nel deltoide il prima possibile alla stessa dose con la quale il paziente è stato stabilizzato in precedenza
2. un'altra iniezione nel deltoide (stessa dose) una settimana dopo (giorno 8)
3. ripresa del normale ciclo mensile di iniezioni nel muscolo deltoide o gluteo di 25-150 mg, in base alla tollerabilità e/o efficacia individuale del paziente.

Per pazienti stabilizzati con 150 mg

1. una iniezione nel deltoide il prima possibile alla dose di 100 mg
2. un'altra iniezione nel deltoide una settimana dopo (giorno 8) alla dose di 100 mg
3. ripresa del normale ciclo mensile di iniezioni nel muscolo deltoide o gluteo di 25-150 mg, in base alla tollerabilità e/o efficacia individuale del paziente.

Mancata assunzione della dose di mantenimento mensile (> 6 mesi)

Se sono trascorsi più di 6 mesi dall'ultima iniezione di Xeplion, iniziare il dosaggio come descritto nelle raccomandazioni relative alla fase iniziale di Xeplion indicate precedentemente.

Popolazioni speciali

Anziani

L'efficacia e la sicurezza nei soggetti di età > 65 anni non sono state stabilite.

In generale, la posologia di Xeplion raccomandata per i pazienti anziani con funzione renale normale è la stessa dei pazienti adulti più giovani con funzione renale normale. Tuttavia, poiché i pazienti più anziani potrebbero avere ridotta funzionalità renale, potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose (vedere il paragrafo *Danno renale* qui di seguito per le raccomandazioni sulla posologia in pazienti affetti da compromissione renale).

Danno renale

Xeplion non è stato studiato in maniera sistematica nei pazienti con *danno* renale (vedere paragrafo 5.2). Per i pazienti con lieve danno renale (clearance della creatinina da ≥ 50 a < 80 mL/min), le raccomandazioni della fase iniziale di Xeplion prevedono una dose di 100 mg nel giorno di trattamento 1 e una dose di 75 mg una settimana dopo, in entrambi i casi somministrata nel muscolo deltoide. La dose di mantenimento mensile raccomandata è di 50 mg con un range di 25-100 mg in base alla tollerabilità e/o efficacia del paziente.

Xeplion non è raccomandato nei pazienti con danno renale moderato o severo (clearance della creatinina < 50 mL/min) (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

In base all'esperienza con paliperidone orale, non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Dal momento che paliperidone non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa, in tali pazienti si raccomanda cautela (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Xeplion nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Xeplion è esclusivamente per uso intramuscolare. Non deve essere somministrato attraverso altre vie. Deve essere iniettato lentamente e in profondità nei muscoli deltoide o gluteo. Ciascuna iniezione deve essere praticata da un operatore sanitario. La somministrazione deve avvenire in una singola iniezione. La dose non deve essere somministrata in iniezioni separate.

Le dosi dei giorni 1 e 8 della fase iniziale devono essere somministrate entrambe nel muscolo deltoide per poter ottenere rapidamente le concentrazioni terapeutiche (vedere paragrafo 5.2). Dopo la seconda dose iniziale, è possibile somministrare le dosi di mantenimento mensili nel muscolo deltoide o nel gluteo. Deve essere considerato il passaggio dal gluteo al deltoide (e viceversa) in caso di dolore a livello della sede di iniezione se tale fastidio non è ben tollerato (vedere paragrafo 4.8). È inoltre raccomandata l'alternanza tra lato sinistro e lato destro (vedere qui di seguito).

Per le istruzioni per l'uso e per la manipolazione di Xeplion, vedere il foglio illustrativo (informazioni destinate al medico o agli operatori sanitari).

Somministrazione nel muscolo deltoide

Le dimensioni raccomandate dell'ago per la somministrazione iniziale e di mantenimento di Xeplion nel muscolo deltoide sono determinate dal peso del paziente. Per un peso ≥ 90 kg, si raccomanda un ago da 1½ pollici, 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Per un peso < 90 kg, si raccomanda un ago da 1 pollice, 23 G (25,4 mm x 0,64 mm). Le iniezioni nel deltoide devono essere alternate tra i due muscoli deltoidi.

Somministrazione nel muscolo gluteo

Le dimensioni raccomandate dell'ago per la somministrazione di mantenimento di Xeplion nel muscolo gluteo sono 1½ pollici, 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). La somministrazione deve essere eseguita nel quadrante superiore esterno dell'area del gluteo. Le iniezioni nel gluteo devono essere alternate tra i due muscoli gluteali.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, al risperidone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Uso in pazienti in stato di agitazione acuta o in stato psicotico severo

Xeplion non deve essere utilizzato per gestire stati di agitazione acuta o stati psicotici severi quando è richiesto un immediato controllo dei sintomi.

Intervallo QT

Prestare cautela quando si prescrive paliperidone in pazienti con disturbi cardiovascolari noti o con una storia familiare di prolungamento del tratto QT e in caso di uso concomitante di altri farmaci ritenuti in grado di prolungare l'intervallo QT.

Sindrome neurolettica maligna

Con paliperidone è stata riportata la Sindrome Neurolettica Maligna (SNM), caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità del Sistema Nervoso Autonomo, alterazioni dello stato di coscienza e livelli sierici elevati di creatinfosfochinasi. Ulteriori manifestazioni cliniche possono includere mioglobinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Se un paziente mostra segni o sintomi indicativi di SNM, bisogna sospendere il trattamento con paliperidone.

Discinesia tardiva/sintomi extrapiramidali

I medicinali con azione antagonista sui recettori dopaminergici sono stati associati all'induzione di discinesia tardiva caratterizzata da movimenti ritmici e involontari, soprattutto della lingua e/o del viso. Qualora si manifestassero segni e sintomi di discinesia tardiva, si deve considerare l'opportunità di sospendere qualsiasi antipsicotico, incluso paliperidone.

Si richiede cautela nei pazienti che assumono entrambi, psicostimolanti (ad es. metilfenidato) e paliperidone in concomitanza, poiché i sintomi extrapiramidali possono emergere quando si apportano aggiustamenti alla dose di uno o entrambi i farmaci. Si raccomanda la sospensione graduale del trattamento con stimolanti (vedere paragrafo 4.5).

Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi

Sono stati segnalati eventi di leucopenia, neutropenia e agranulocitosi con Xeplion. Durante la sorveglianza post-marketing l'agranulocitosi è stata segnalata molto raramente (< 1/10.000 pazienti). I pazienti con una storia clinicamente significativa di bassa conta di globuli bianchi (WBC) o con una leucopenia/neutropenia farmacoindotta devono essere monitorati durante i primi mesi di terapia e deve essere presa in considerazione una interruzione di Xeplion al primo segno di diminuzione del WBC clinicamente significativo in assenza di altri fattori causali. I pazienti con una neutropenia clinicamente significativa devono essere monitorati attentamente per febbre o altri sintomi o segni di infezione e trattati tempestivamente qualora si presentassero tali sintomi o segni. I pazienti con severa neutropenia (conta assoluta dei neutrofili < $1 \times 10^9/L$) devono interrompere Xeplion e il loro WBC deve essere seguito fino alla risoluzione.

Reazioni di ipersensibilità

Raramente, durante l'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi di reazione anafilattica in pazienti che hanno tollerato in precedenza risperidone orale o paliperidone orale (vedere paragrafi 4.1 e 4.8).

Se si verificano reazioni di ipersensibilità, interrompere l'uso di Xeplion; avviare le misure generali di supporto clinicamente appropriate e monitorare il paziente fino alla scomparsa dei segni e dei sintomi (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Iperglicemia e diabete mellito

Durante il trattamento con paliperidone sono stati segnalati, iperglicemia, diabete mellito e esacerbazione di un diabete preesistente, incluso coma diabetico e chetoacidosi. Si consiglia un appropriato monitoraggio clinico in conformità alle linee guida utilizzate per gli antipsicotici. Pazienti trattati con Xeplion devono essere monitorati per i sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e i pazienti con diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per valutare un peggioramento del controllo glicemico.

Aumento del peso

Durante l'uso di Xeplion è stato segnalato un significativo aumento del peso corporeo. Il peso deve essere valutato regolarmente.

Uso in pazienti con tumori prolattina-dipendenti

Studi in colture cellulari suggeriscono che la crescita cellulare nei tumori mammari umani può essere stimolata dalla prolattina. Sebbene negli studi clinici ed epidemiologici non sia stata finora dimostrata una chiara associazione con la somministrazione di antipsicotici, si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi medica rilevante. Paliperidone deve essere utilizzato con cautela in pazienti con un preesistente tumore che può essere prolattina-dipendente.

Ipotensione ortostatica

Paliperidone può indurre ipotensione ortostatica in alcuni pazienti a causa della sua azione alfa-bloccante.

In base ai dati aggregati raccolti da tre sperimentazioni controllate con placebo, di 6 settimane, a dose fissa con paliperidone compresse orali a rilascio prolungato (3, 6, 9 e 12 mg), l'ipotensione ortostatica è stata riportata dal 2,5% dei soggetti trattati con paliperidone orale rispetto allo 0,8% dei soggetti trattati con placebo. Xeplion deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con malattie

cardiovascolari note (es., insufficienza cardiaca, infarto del miocardio o ischemia, difetti della conduzione), malattia cerebrovascolare, oppure condizioni che predispongono il paziente alla ipotensione (come la disidratazione e l'ipovolemia).

Convulsioni

Xeplion deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni o altre condizioni che potrebbero abbassare la soglia delle convulsioni.

Danno renale

Le concentrazioni plasmatiche di paliperidone sono aumentate nei pazienti con danno renale e, pertanto, si raccomanda un aggiustamento della dose in pazienti con danno renale lieve. Xeplion non è raccomandato nei pazienti con danno renale moderato o severo (clearance della creatinina < 50 mL/min) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione epatica

Non esistono dati disponibili nei pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh). Si raccomanda cautela nell'utilizzare paliperidone in tali pazienti.

Pazienti anziani con demenza

Non sono stati condotti studi con Xeplion nei pazienti anziani affetti da demenza. Xeplion deve essere usato con cautela nei pazienti anziani con demenza con fattori di rischio per ictus. L'esperienza con risperidone citata di seguito è considerata valida anche per paliperidone.

Mortalità globale

In una meta-analisi di 17 sperimentazioni cliniche controllate, i pazienti anziani affetti da demenza trattati con altri antipsicotici atipici, inclusi risperidone, aripiprazolo, olanzapina e quetiapina, mostravano un rischio di mortalità maggiore rispetto al placebo. Tra quelli trattati con risperidone, la mortalità è stata del 4% rispetto al 3,1% del placebo.

Reazioni avverse cerebrovascolari

In studi clinici randomizzati placebo controllati condotti su pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici, inclusi risperidone, aripiprazolo ed olanzapina, è stato osservato un rischio circa tre volte maggiore di reazioni avverse cerebrovascolari. Il meccanismo alla base dell'aumento del rischio non è noto.

Morbo di Parkinson e Demenza con corpi di Lewy

I medici devono ponderare rischi e benefici nel prescrivere Xeplion a pazienti affetti da Morbo di Parkinson o da Demenza con corpi di Lewy (DLB) poiché entrambi i gruppi di pazienti potrebbero essere soggetti ad un rischio maggiore di insorgenza della Sindrome Neurolettica Maligna, così come mostrare una maggiore sensibilità agli antipsicotici. Le manifestazioni di tale maggiore sensibilità possono includere confusione, ottundimento, instabilità posturale con frequenti cadute, oltre a sintomi extrapiramidali.

Priapismo

È stato riportato che i medicinali antipsicotici (compreso risperidone) con effetti di blocco alfa-adrenergico inducono priapismo. Durante la sorveglianza post-marketing, è stato riportato priapismo anche con paliperidone orale, che è il metabolita attivo di risperidone. I pazienti devono essere informati che, qualora il priapismo non si risolva entro 4 ore, devono cercare assistenza medica con urgenza.

Regolazione della temperatura corporea

Ai medicinali antipsicotici è stata attribuita la compromissione della capacità dell'organismo di abbassare la temperatura corporea centrale. Si consiglia di prestare particolare attenzione nel prescrivere Xeplion a pazienti che potrebbero essere esposti a condizioni che possono contribuire ad un aumento della temperatura corporea centrale, come ad es., esercizio fisico intenso, esposizione a calore estremo, trattamento concomitante di medicinali ad attività anticolinergica, o essere soggetti a disidratazione.

Tromboembolismo venoso

Sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso (TEV) con i medicinali antipsicotici. Spesso i pazienti trattati con antipsicotici presentano fattori di rischio acquisiti per TEV, pertanto devono essere identificati tutti i possibili fattori di rischio per TEV prima e durante il trattamento con Xeplion e devono essere intraprese misure preventive.

Effetto antiemetico

Negli studi preclinici con paliperidone è stato osservato un effetto antiemetico. Tale effetto, qualora si verificasse nell'uomo, potrebbe mascherare i segni ed i sintomi di sovradosaggio di alcuni medicinali o di condizioni quali ostruzione intestinale, sindrome di Reye e tumore cerebrale.

Somministrazione

Prestare attenzione ad evitare di iniettare inavvertitamente Xeplion in un vaso sanguigno.

Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera

La sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (IFIS) è stata osservata durante chirurgia della cataratta in pazienti trattati con medicinali ad effetto antagonista sui recettori α_1 -adrenergici, come Xeplion (vedere paragrafo 4.8).

L'IFIS può aumentare il rischio di complicazioni oculari durante e dopo l'operazione. L'uso corrente o passato di medicinali ad effetto antagonista sui recettori α_1 -adrenergici deve essere reso noto al chirurgo oftalmico prima dell'intervento chirurgico. Il potenziale beneficio della sospensione della terapia α_1 bloccante prima dell'intervento di cataratta non è stato stabilito e deve essere valutato rispetto al rischio di interrompere la terapia antipsicotica.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, quindi è essenzialmente privo di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Si raccomanda cautela nel prescrivere Xeplion in associazione a medicinali di cui sia nota la capacità di prolungare l'intervallo QT, come ad es., gli antiaritmici di classe IA (ad es., chinidina, disopiramide) e gli antiaritmici di classe III (ad es., amiodarone, sotalolo), alcuni antistaminici, alcuni altri antipsicotici ed alcuni antimalarici (ad es., meflochina). L'elenco è indicativo e non esaustivo.

Potenziale capacità di Xeplion di influire su altri medicinali

Non si ritiene che paliperidone possa causare interazioni farmacocinetiche clinicamente significative con medicinali che vengono metabolizzati da isoenzimi del citocromo P-450.

Considerati gli effetti primari di paliperidone sul sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.8), Xeplion deve essere utilizzato con cautela in combinazione con altri medicinali ad azione

centrale, come ad es. gli ansiolitici, la maggior parte degli antipsicotici, gli ipnotici, gli oppiacei, ecc. o con l'alcool.

Paliperidone potrebbe antagonizzare l'effetto della levodopa e di altri agonisti della dopamina. Se questa associazione fosse ritenuta necessaria, soprattutto nella fase terminale del morbo di Parkinson, deve essere prescritta la dose minima efficace di ciascun trattamento.

A causa del suo potenziale di indurre ipotensione ortostatica (vedere paragrafo 4.4), si potrebbe osservare un effetto additivo quando Xeplion viene somministrato con altri agenti terapeutici che possiedono tale potenzialità, ad es., altri antipsicotici o triciclici.

Si raccomanda cautela nel caso in cui paliperidone venga somministrato in associazione con altri medicinali ritenuti in grado di abbassare la soglia convulsiva (ad es., fenotiazine o butirrofenoni, triciclici o SSRI, tramadolo, meflochina, ecc.).

La co-somministrazione di paliperidone compresse orali a rilascio prolungato allo stato stazionario (12 mg una volta al giorno) con compresse a rilascio prolungato di acido valproico + valproato sodico (da 500 a 2000 mg una volta al giorno) non ha influenzato la farmacocinetica del valproato allo stato stazionario.

Non è stato condotto alcuno studio sull'interazione tra Xeplion e litio, tuttavia un'interazione farmacocinetica è improbabile.

Potenziale capacità di altri medicinali di influire su Xeplion

Studi *in vitro* indicano che il CYP2D6 e il CYP3A4 potrebbero essere minimamente coinvolti nel metabolismo di paliperidone, tuttavia non ci sono indicazioni né *in vitro* né *in vivo* che tali isoenzimi svolgano un ruolo significativo nel metabolismo di paliperidone. La somministrazione concomitante di paliperidone orale con paroxetina, un potente inibitore del CYP2D6, non ha mostrato effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di paliperidone.

La co-somministrazione di paliperidone orale a rilascio prolungato una volta al giorno con carbamazepina 200 mg due volte al giorno ha causato una diminuzione del 37% circa della C_{max} e della AUC medie allo *stato stazionario* di paliperidone. Questa diminuzione è causata, in misura sostanziale, da un aumento del 35% nella clearance renale di paliperidone probabilmente come risultato dell'induzione della P-gp renale da parte della carbamazepina. Una diminuzione minore della quota di principio attivo escreta immodificata nelle urine suggerisce un minimo effetto sul metabolismo del CYP o sulla biodisponibilità di paliperidone durante co-somministrazione di carbamazepina. Con dosi più elevate di carbamazepina potrebbero verificarsi diminuzioni più consistenti delle concentrazioni plasmatiche di paliperidone. All'inizio di un trattamento con carbamazepina, la dose di Xeplion deve essere rivalutata ed aumentata se necessario. Viceversa, in caso di interruzione della terapia con carbamazepina, la dose di Xeplion deve essere rivalutata e diminuita se necessario.

La co-somministrazione di una singola dose di una compressa di paliperidone orale a rilascio prolungato da 12 mg con compresse a rilascio prolungato di acido valproico + valproato sodico (due compresse da 500 mg una volta al giorno) ha prodotto un aumento del 50% circa della C_{max} e della AUC di paliperidone, probabilmente come risultato di un aumentato assorbimento orale. Dal momento che non è stato osservato alcun effetto sulla clearance sistemica, non ci si aspetterebbe un'interazione clinicamente significativa tra compresse a rilascio prolungato di acido valproico + valproato sodico e Xeplion iniezione intramuscolare. Questa interazione non è stata studiata con Xeplion.

Uso concomitante di Xeplion con risperidone o con paliperidone orale

Dal momento che paliperidone è il principale metabolita attivo di risperidone, deve essere usata cautela quando Xeplion è co-somministrato con risperidone o paliperidone orale per lunghi periodi di

tempo. I dati di sicurezza che riguardano l'uso concomitante di Xeplion con altri antipsicotici sono limitati.

Uso concomitante di Xeplion con psicostimolanti

L'uso combinato di psicostimolanti (ad es. metilfenidato) con paliperidone può portare a sintomi extrapiramidali quando si apportano modifiche ad uno o ad entrambi i trattamenti (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati adeguati in merito all'uso di paliperidone durante la gravidanza. Paliperidone palmitato iniettato per via intramuscolare e paliperidone somministrato per via orale non si sono dimostrati teratogeni in studi condotti sugli animali, ma sono stati osservati altri tipi di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I neonati esposti a paliperidone durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse che includono sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che potrebbero variare in severità e durata in seguito al parto. Si sono verificate segnalazioni di irrequietezza, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente. Xeplion non deve essere assunto durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Paliperidone viene escreto nel latte materno in misura tale che in caso di somministrazione di dosi terapeutiche a donne in allattamento sono probabili effetti sul neonato allattato al seno. Xeplion non deve essere usato durante il periodo di allattamento.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti rilevanti negli studi non-clinici.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Paliperidone può alterare in misura lieve o moderata la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, a causa di effetti potenziali a carico del sistema nervoso e di natura visiva, quali sedazione, sonnolenza, sincope e visione offuscata (vedere paragrafo 4.8). Pertanto ai pazienti deve essere consigliato di non guidare o usare macchinari fin quando non sia nota la sensibilità individuale a Xeplion.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequentemente riportate nelle sperimentazioni cliniche sono state insonnia, mal di testa, ansia, infezione delle alte vie respiratorie, reazione al sito di iniezione, parkinsonismo, aumento di peso, acatisia, agitazione, sedazione/sonnolenza, nausea, costipazione, capogiro, dolore muscoloscheletrico, tachicardia, tremore, dolore addominale, vomito, diarrea, affaticamento e distonia. Di queste, l'acatisia e la sedazione/sonnolenza sembrano essere correlate alla dose.

Tabella delle reazioni avverse

Le ADR che seguono sono state tutte riportate con paliperidone per categoria di frequenza stimata dagli studi clinici di paliperidone palmitato. Si applicano i seguenti termini e frequenze: *molto comune* ($\geq 1/10$); *comune* (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); *non comune* (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); *rara* (da $\geq 1/10.000$ a $<$

1/1.000); *molto rara* (< 1/10.000) e *non nota* (non può essere stimata dai dati degli studi clinici disponibili).

Classificazione sistemica organica	Reazioni avverse da farmaco				
	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Non Nota
Infezioni ed infestazioni		infezione delle alte vie respiratorie, infezione delle vie urinarie, influenza	polmonite, bronchite, infezione del tratto respiratorio, sinusite, cistite, infezione dell'orecchio, tonsillite, onicomicosi, cellulite	infezione dell'occhio, dermatite da acaro, ascesso sottocutaneo	
Patologie del sistema emolinfopoietico			diminuzione della conta dei globuli bianchi del sangue, trombocitopenia, anemia	neutropenia, aumento della conta degli eosinofili	agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario			ipersensibilità		reazione anafilattica
Patologie endocrine		Iperprolattinemia ^b		secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico, presenza di glucosio nelle urine	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		iperglicemia, aumento di peso, diminuzione di peso, diminuzione dell'appetito	diabete mellito ^d , iperinsulinemia, aumento dell'appetito, anoressia, aumento del livello di trigliceridi nel sangue, aumento del livello di colesterolo nel sangue	cheto acidosi diabetica ^e , ipoglicemia, polidipsia	intossicazione da acqua
Disturbi psichiatrici	Insomnia ^e	agitazione, depressione, ansia	disturbi del sonno, mania, diminuzione della libido, nervosismo, incubi	catatonia, stato confusionale, sonnambulismo, appiattimento affettivo, anorgasmia	Disturbo dell'alimentazione correlato al sonno

Patologie del sistema nervoso		parkinsonismo ^c , acatisia ^c , sedazione/sonnolenza, distonia ^c , capogiro, discinesia ^c , tremore, mal di testa	discinesia tardiva, sincope, iperattività psicomotoria, capogiri posturali, disturbi dell'attenzione, disartria, disgeusia, ipoestesia, parestesia	sindrome neurolettica maligna, ischemia cerebrale, non reattivo agli stimoli, perdita di coscienza, riduzione del livello di coscienza, convulsioni ^e , disturbi dell'equilibrio, coordinazione anormale ^e	coma diabetico, barcollamento
Patologie dell'occhio			visione offuscata, congiuntivite, secchezza oculare	glaucoma ^c , disturbi della motilità oculare, oculogiro, fotofobia, aumento della lacrimazione, iperemia oculare	sindrome dell'iride a bandiera (intraoperatoria)
Patologie dell'orecchio e del labirinto			vertigine, tinnito, dolore auricolare		
Patologie cardiache		tachicardia	blocco atrioventricolare, disturbi di conduzione, prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma, sindrome della tachicardia ortostatica posturale, bradicardia, anomalie nell'elettrocardiogramma, palpitazioni	fibrillazione atriale, aritmia sinusale	
Patologie vascolari		ipertensione	ipotensione, ipotensione ortostatica	trombosi venosa, vampate	embolia polmonare, ischemia
Disturbi respiratori, del torace e del mediastino		tosse, congestione nasale	dispnea, congestione del tratto respiratorio, respiro sibilante, dolore faringolaringeo, epistassi	sindrome da apnea del sonno ^e , congestione polmonare, rantoli	iperventilazione, polmonite da aspirazione, disfonia
Patologie gastrointestinali		dolore addominale, vomito, nausea, costipazione, diarrea, dispepsia, mal di denti	fastidio addominale, gastroenterite, disfagia, secchezza delle fauci, flautulenza	pancreatite, gonfiore della lingua, incontinenza fecale, fecaloma, cheilite	ostruzione intestinale, ileo
Patologie epatobiliari		aumento delle transaminasi	aumento della gamma-glutamilttransferasi, aumento degli enzimi epatici		ittero

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			orticaria, prurito, rash, alopecia, eczema, pelle secca, eritema, acne	eruzione da farmaco, ipercheratosi, forfora	sindrome di Stevens-Johnson / necrolisi epidermica tossica, angioedema, alterazione del colore della cute, dermatite seborroica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		dolore muscolo scheletrico, dolore alla schiena, artralgia	aumento della creatina fosfochinasi ematica, spasmi muscolari, rigidità articolare, debolezza muscolare, dolore al collo	rabdomiolisi ^e , gonfiore articolare	postura anomala
Disturbi renali ed urinari			incontinenza urinaria, pollachiuria, disuria	ritenzione urinaria	
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali					sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		amenorrea, galattorrea	disfunzione erettile, disturbi dell'ejaculazione, disturbi mestruali ^e , ginecomastia, disfunzione sessuale, dolore mammario	fastidio mammario, ingorgo mammario, ingrossamento mammario, perdite vaginali	priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		piressia, astenia, affaticamento, reazione al sito di iniezione	edema facciale, edema ^e , aumento della temperatura corporea, andatura anomala, dolore toracico, malessere, indurimento	ipotermia, brividi, sete, sindrome da sospensione del farmaco, ascesso al sito di iniezione, cellulite al sito di iniezione, ciste al sito di iniezione, ematoma al sito di iniezione	diminuzione della temperatura corporea, necrosi al sito di iniezione, ulcera al sito di iniezione
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			caduta		

^a La frequenza di queste reazioni avverse è definita come "non nota" in quanto non sono state osservate in studi clinici su paliperidone palmitato. Queste originano sia da report spontanei post marketing, e la loro frequenza può non essere definita, che da studi clinici su risperidone (varie formulazioni) o paliperidone per uso orale e/o report post-marketing.

^b Fare riferimento a "iperprolattinemia" sotto.

^c Fare riferimento a "sintomi extrapiramidali" sotto.

^d In studi clinici controllati con placebo, il diabete mellito è stato segnalato nello 0,32% dei pazienti trattati con Xeplion rispetto ad una percentuale dello 0,39% del gruppo placebo. L'incidenza complessiva di tutti gli studi clinici è stata dello 0,65% in tutti i pazienti trattati con paliperidone palmitato

^e **Insonnia include:** insonnia iniziale, insonnia centrale; **convulsioni include:** convulsioni a tipo grande male; **edema include:** edema generalizzato, edema periferico, edema plastico; **disturbo mestruale include:** mestruazione ritardata, mestruazione irregolare, oligomenorrea

Effetti indesiderati riportati con le formulazioni di risperidone

Paliperidone è il metabolita attivo del risperidone, pertanto, i profili delle reazioni avverse di questi composti (includendo entrambe le formulazioni orale ed iniettabile) sono pertinenti gli uni agli altri

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazione anafilattica

Raramente, durante l'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi di reazione anafilattica dopo l'iniezione con Xeplion in pazienti che hanno tollerato in precedenza risperidone orale o paliperidone orale (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni al sito di iniezione

La reazione avversa più comunemente riportata relativa al sito di iniezione è stata il dolore. La maggioranza di queste reazioni riportate è stata di entità da lieve a moderata. Le valutazioni del dolore nel sito di iniezione da parte dei soggetti in base a una scala visuo-analogica tendevano ad attenuarsi nel tempo in frequenza e intensità in tutti gli studi di Fase 2 e Fase 3 con Xeplion. Le iniezioni nel deltoide erano percepite con un dolore leggermente maggiore rispetto alle corrispondenti iniezioni nel gluteo. Altre reazioni nel sito di iniezione sono state per la maggior parte di intensità lieve e comprendevano indurimento (comune), prurito (non comune) e noduli (rara).

Sintomi extrapiramidali (EPS)

EPS includevano una analisi aggregata dei seguenti termini: parkinsonismo (include ipersecrezione salivare, rigidità muscolo-scheletrica, parkinsonismo, perdita di saliva, rigidità a ruota dentata, bradicinesia, ipocinesia, facies a maschera, tensione muscolare, acinesia, rigidità nucale, rigidità muscolare, andatura parkinsoniana e riflesso glabellare anomalo, tremore parkinsoniano a riposo), acatisia (include acatisia, irrequietezza, ipercinesia, sindrome delle gambe senza riposo), discinesia (include discinesia, contrazioni muscolari, coreoatetosi, atetosi e mioclonia), distonia (include distonia, ipertonica, torcicollo, contrazioni muscolari involontarie, contrattura muscolare, blefarospasmo, oculogiro, paralisi linguale, spasmo facciale, laringospasmo, miotonia, opistotono, spasmo orofaringeo, pleurotono, spasmo linguale e trisma) e tremore. Va notato che è incluso uno spettro più ampio di sintomi che non hanno necessariamente origine extra-piramidale

Aumento di peso

Nello studio di 13 settimane che prevedeva la somministrazione iniziale di 150 mg, la percentuale di soggetti con un anomalo aumento di peso $\geq 7\%$ ha mostrato un andamento dose-correlato, con una percentuale di incidenza del 5% nel gruppo placebo rispetto alle percentuali del 6%, 8% e 13% rispettivamente nei gruppi Xeplion 25 mg, 100 mg e 150 mg.

Durante il periodo di transizione/mantenimento di 33 settimane in aperto della sperimentazione sulla prevenzione delle recidive a lungo termine, il 12% dei soggetti trattati con Xeplion ha riscontrato questo effetto (aumento di peso $\geq 7\%$ dalla fase in doppio cieco all'endpoint); la variazione di peso media (DS) dal basale della fase in aperto è stata + 0,7 (4,79) kg.

Iperprolattinemia

Nelle sperimentazioni cliniche, incrementi mediani nella prolattina sierica sono stati osservati in soggetti di ambo i sessi che ricevevano Xeplion. Reazioni avverse che potevano suggerire un aumento nei livelli di prolattina (es., amenorrea, galattorrea, disturbi mestruali, ginecomastia) sono state riportate complessivamente in $< 1\%$ dei soggetti.

Effetti di classe

Con la somministrazione di antipsicotici possono manifestarsi prolungamento dell'intervallo QT, aritmie ventricolari (fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare), morte improvvisa inspiegata, arresto cardiaco e torsione di punta.

Sono stati riportati con l'uso di medicinali antipsicotici casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda (frequenza non nota).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In generale, i segni e i sintomi attesi sono quelli dovuti ad un'accentuazione degli effetti farmacologici noti di paliperidone, ad es. sonnolenza e sedazione, tachicardia e ipotensione, prolungamento dell'intervallo QT e sintomi extrapiramidali. Sono stati riportati torsione di punta e fibrillazione ventricolare in un paziente in una condizione di sovradosaggio con paliperidone orale. In caso di sovradosaggio acuto, è necessario considerare la possibilità che più farmaci siano coinvolti.

Gestione

Devono essere considerate la natura di rilascio prolungato del medicinale e la lunga emivita di eliminazione di paliperidone nel valutare le esigenze di trattamento e il recupero. Non esiste un antidoto specifico a paliperidone. Devono essere istituite appropriate misure generali di supporto. Stabilire e mantenere la pervietà delle vie respiratorie e assicurare un'adeguata ossigenazione e ventilazione.

Il monitoraggio cardiovascolare deve essere iniziato immediatamente e deve includere un monitoraggio elettrocardiografico continuo per individuare possibili aritmie. L'ipotensione e il collasso circolatorio devono essere trattati con misure appropriate quali fluidi endovenosi e/o agenti simpaticomimetici. In caso di severi sintomi extrapiramidali, devono essere somministrati agenti anticolinergici. Proseguire un attento monitoraggio e la supervisione medica fino al ristabilimento del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicolettici, altri antipsicotici, codice ATC: N05AX13

Xeplion contiene una miscela racemica di (+)- e (-)-paliperidone.

Meccanismo d'azione

Paliperidone è un agente selettivo bloccante degli effetti monoaminici, le cui proprietà farmacologiche sono differenti da quelle dei tradizionali neurolettici. Paliperidone si lega fortemente ai recettori 5-HT₂ serotoninergici e dopaminergici D₂. Paliperidone blocca anche i recettori adrenergici alfa₁- e, in misura inferiore, i recettori istaminergici H₁-ed adrenergici alfa₂-. L'attività farmacologica degli enantiomeri (+) e (-) di paliperidone è qualitativamente e quantitativamente simile.

Paliperidone non si lega ai recettori colinergici. Sebbene paliperidone sia un forte antagonista D₂, che si ritiene in grado di alleviare i sintomi positivi della schizofrenia, causa minore catalessia e diminuisce la capacità motoria in misura inferiore rispetto ai neurolettici tradizionali. L'antagonismo

dominante centrale della serotonina può ridurre la tendenza di paliperidone a causare effetti indesiderati extrapiramidali.

Efficacia clinica

Trattamento acuto della schizofrenia

L'efficacia di Xeplion nel trattamento acuto della schizofrenia è stata stabilita in quattro studi a breve termine (uno di 9 settimane e tre di 13 settimane) in doppio cieco, randomizzati, controllati con placebo, a dose fissa in pazienti adulti ospedalizzati ricattizzati che soddisfacevano i criteri DSM-IV per la schizofrenia. Le dosi fisse di Xeplion in tali studi sono state somministrate nei giorni 1, 8 e 36 nello studio di 9 settimane e anche nel giorno 64 negli studi di 13 settimane. Non è stata necessaria alcuna ulteriore supplementazione di antipsicotici orali durante il trattamento acuto della schizofrenia con Xeplion. L'endpoint d'efficacia primaria è stato definito come una riduzione dei punteggi totali della Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) come illustrato nella tabella qui di seguito. La scala PANSS è uno strumento validato multi-item composto da cinque dimensioni per valutare sintomi positivi, sintomi negativi, disorganizzazione concettuale, ostilità/agitazione non controllata e ansia/depressione. Il funzionamento è stato valutato mediante la scala Personal and Social Performance (PSP). La PSP è una scala clinicamente validata che misura il funzionamento personale e sociale in quattro domini: attività socialmente utili (lavoro e studio), relazioni personali e sociali, cura di sé e comportamenti disturbanti e aggressivi.

In uno studio di 13 settimane (n=636) confrontando tre dosi fisse di Xeplion (iniezione iniziale nel deltoide di 150 mg seguita da 3 dosi nel gluteo o nel deltoide di 25 mg/4 settimane, 100 mg/4 settimane o 150 mg/4 settimane) con placebo, tutte le tre dosi di Xeplion sono state superiori al placebo nel migliorare il punteggio totale PANSS. In questo studio, entrambi i gruppi di trattamento 100 mg/4 settimane e 150 mg/4 settimane, ma non 25 mg/4 settimane, hanno dimostrato superiorità statistica rispetto al placebo per il punteggio PSP. Tali risultati supportano l'efficacia per l'intera durata del trattamento e il miglioramento alla PANSS e sono stati osservati precocemente al giorno 4 con separazione significativa dal placebo nei gruppi Xeplion 25 mg e 150 mg dal giorno 8.

I risultati degli altri studi hanno fornito risultati statisticamente significativi a favore di Xeplion, ad eccezione della dose di 50 mg in un unico studio (vedere tabella qui di seguito).

Punteggio totale alla scala Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) per la schizofrenia - Variazione dal basale all'endpoint- LOCF per gli studi R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 e R092670-PSY-3007: Set di analisi di efficacia primaria					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Media al basale (DS)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Variazione media (DS)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Valore P (vs. Placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Media al basale (DS)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Variazione media (DS)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Valore P (vs. Placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Media al basale (DS)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Variazione media (DS)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
Valore P (vs. Placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH-201	n=66		n=63	n=68	
Media al basale (DS)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Variazione media (DS)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
Valore P (vs. Placebo)	--		0,001	< 0,0001	

* Per lo studio R092670-PSY-3007 è stata somministrata al giorno 1 una dose di inizio di 150 mg a tutti i soggetti presenti nei gruppi di trattamento Xeplion seguita dalla dose assegnata successivamente.

Nota: la variazione negativa dei punteggi indica un miglioramento.

Mantenimento del controllo dei sintomi e ritardo nella recidiva della schizofrenia

L'efficacia di Xeplion nel mantenimento del controllo dei sintomi e nel ritardare la recidiva della schizofrenia è stata stabilita in uno studio a più lungo termine in doppio cieco, placebo controllato, a dose flessibile che ha coinvolto 849 soggetti adulti non-anziani che soddisfacevano i criteri DSM-IV per la schizofrenia. Questo studio prevedeva una fase in aperto di trattamento acuto e stabilizzazione di 33 settimane, una fase di randomizzazione in doppio cieco controllata con placebo per osservare l'eventuale recidiva e un periodo di estensione in aperto di 52 settimane. In questo studio, le dosi di Xeplion comprendevano 25, 50, 75 e 100 mg somministrate mensilmente; la dose di 75 mg veniva consentita solo nel periodo di estensione in aperto di 52 settimane. I soggetti inizialmente ricevevano dosi flessibili (25-100 mg) di Xeplion durante un periodo di transizione di 9 settimane, seguito da un periodo di mantenimento di 24 settimane, dove i soggetti dovevano avere un punteggio PANSS ≤ 75 . Aggiustamenti della dose erano consentiti esclusivamente nelle prime 12 settimane del periodo di mantenimento. Un totale di 410 pazienti stabilizzati sono stati randomizzati a Xeplion (durata mediana 171 giorni [range da 1 giorno a 407 giorni]) o a placebo (durata mediana 105 giorni [range da 8 giorni a 441 giorni]) fino a che non presentavano una recidiva dei sintomi di schizofrenia nella fase in doppio cieco di durata variabile. La sperimentazione era stata precocemente interrotta per motivi di efficacia in quanto era stato osservato un tempo significativamente più lungo di comparsa di recidiva ($p < 0,0001$, Figura 1) nei pazienti trattati con Xeplion rispetto al placebo (hazard ratio = 4,32; 95% CI: 2,4-7,7).

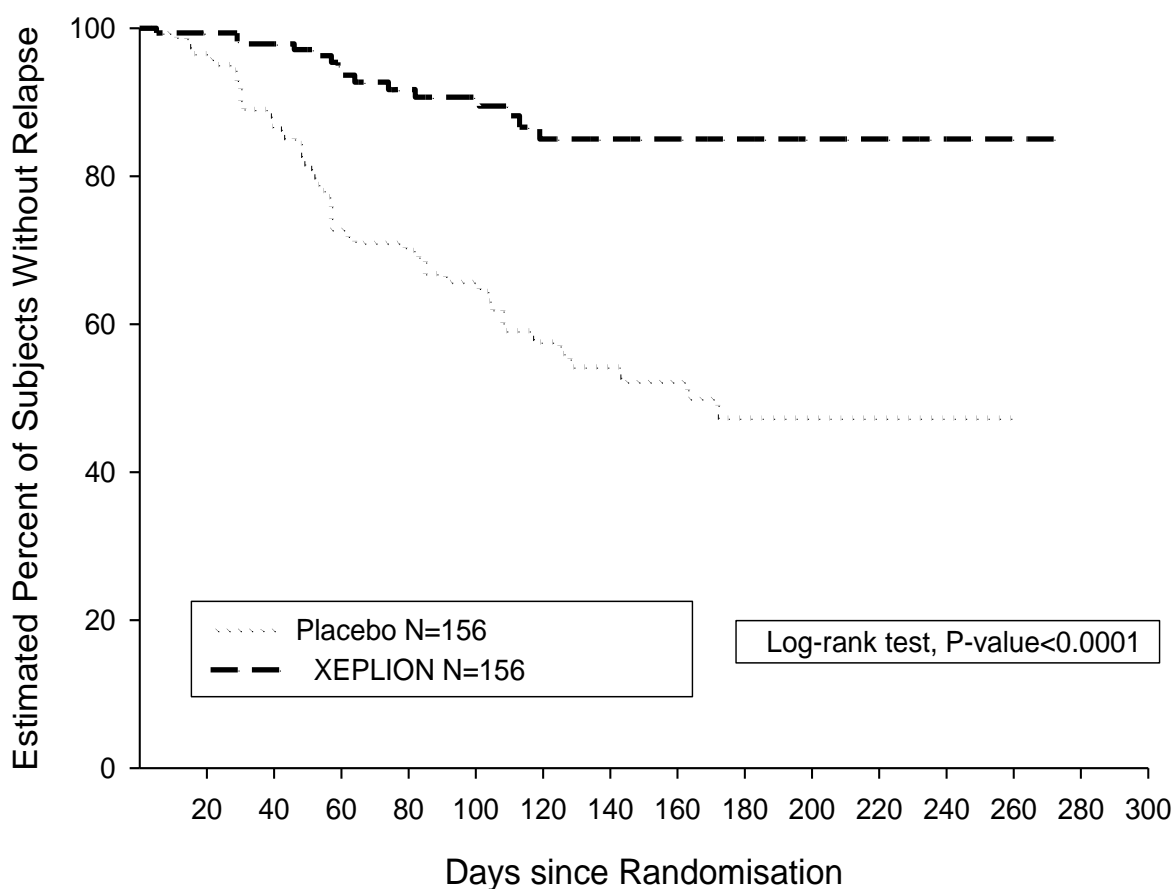


Figura 1: Curva di Kaplan-Meier del tempo alla recidiva – Analisi ad interim (Set di analisi ad interim Intent-to-Treat)

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xeplion in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica in schizofrenia. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Paliperidone palmitato è il profarmaco estere palmitato di paliperidone. A causa della sua solubilità in acqua estremamente bassa, paliperidone palmitato si scioglie lentamente dopo iniezione intramuscolare prima di essere idrolizzato a paliperidone e assorbito nella circolazione sistemica. A seguito di una singola dose intramuscolare, le concentrazioni plasmatiche di paliperidone gradualmente si innalzano per raggiungere concentrazioni plasmatiche massime a un T_{max} mediano di 13 giorni. Il rilascio della sostanza attiva ha inizio già al giorno 1 e persiste per almeno 4 mesi.

A seguito dell'iniezione intramuscolare di dosi singole (25-150 mg) nel muscolo deltoide, in media, è stata osservata una C_{max} più elevata del 28% rispetto all'iniezione nel gluteo. Le due iniezioni intramuscolari iniziali nel deltoide di 150 mg al giorno 1 e 100 mg al giorno 8 aiutano a ottenere rapidamente concentrazioni terapeutiche. Il profilo di rilascio e il regime di dosaggio di Xeplion portano a concentrazioni terapeutiche sostenute. L'esposizione totale di paliperidone a seguito della somministrazione di Xeplion è stata proporzionale alla dose in un intervallo di dosi 25-150 mg, e inferiore a quella proporzionale alla dose per la C_{max} per dosi che superavano i 50 mg. Il rapporto picco:valle medio allo stato stazionario per una dose di Xeplion di 100 mg era 1,8 a seguito di una somministrazione nel gluteo e 2,2 a seguito di una somministrazione nel deltoide. L'emivita mediana apparente di paliperidone a seguito della somministrazione di Xeplion nell'intervallo di dosi 25-150 mg variava da 25 a 49 giorni.

La biodisponibilità assoluta di paliperidone palmitato a seguito della somministrazione di Xeplion è 100%.

A seguito della somministrazione di paliperidone palmitato, gli enantiomeri (+) e (-) di paliperidone interconvertono, raggiungendo un rapporto AUC (+)/(-) di circa 1,6-1,8.

Il legame alle proteine plasmatiche di paliperidone racemico è 74%.

Biotrasformazione ed eliminazione

Dopo una settimana dalla somministrazione di una dose singola orale di 1 mg a rilascio immediato di ^{14}C -paliperidone, il 59% della dose era escreto immodificato nell'urina, dimostrando che paliperidone non è metabolizzato in modo esteso dal fegato. Circa l'80% della radioattività somministrata veniva recuperata nell'urina e l'11% nelle feci. *In vivo* sono stati identificati quattro percorsi metabolici, nessuno dei quali era responsabile di più del 6,5% della dose: dealchilazione, idrossilazione, deidrogenazione e scissione benzisossazolica. Sebbene gli studi *in vitro* abbiano suggerito un ruolo per il CYP2D6 e CYP3A4 nel metabolismo di paliperidone, non esiste prova *in vivo* che tali isoenzimi giochino un ruolo significativo nel metabolismo di paliperidone. Le analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che non esiste alcuna differenza distinguibile nella clearance apparente di paliperidone dopo somministrazione di paliperidone orale tra metabolizzatori estensivi e scarsi metabolizzatori di substrati CYP2D6. Gli studi *in vitro* sui microsomi di fegato umano hanno dimostrato che paliperidone non inibisce in maniera sostanziale il metabolismo dei medicinali metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450, inclusi CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 e CYP3A5.

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che paliperidone è un substrato P-gp e un debole inibitore della P-gp a concentrazioni elevate. Non sono disponibili dati *in vivo* e la rilevanza clinica è sconosciuta.

Iniezione di paliperidone palmitato a rilascio prolungato rispetto a paliperidone orale a rilascio prolungato

Xeplion è stato sviluppato per rilasciare paliperidone per un periodo di un mese mentre paliperidone orale a rilascio prolungato viene somministrato su base quotidiana. Il regime della fase iniziale per Xeplion (150 mg/100 mg nel muscolo deltoide al giorno 1/giorno 8) è stato sviluppato per ottenere rapidamente concentrazioni di paliperidone allo *stato stazionario* all'inizio della terapia senza l'uso di alcuna supplementazione orale.

In generale, i livelli plasmatici complessivi della fase iniziale con Xeplion rientravano nel range di esposizione osservato con 6-12 mg di paliperidone orale a rilascio prolungato. L'uso del regime della fase iniziale di Xeplion ha permesso ai pazienti di restare in questa finestra di esposizione di 6-12 mg di paliperidone orale a rilascio prolungato anche nei giorni di concentrazioni basse precedenti la somministrazione (giorno 8 e giorno 36). A causa della differenza nei profili farmacocinetici mediani tra i duemedicinali, si deve prestare la dovuta attenzione quando si fa un confronto diretto delle loro proprietà farmacocinetiche.

Compromissione epatica

Paliperidone non viene metabolizzato estensivamente nel fegato. Anche se Xeplion non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica, non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. In uno studio con paliperidone orale in soggetti con compromissione epatica moderata (classe B secondo la classificazione Child-Plugh), le concentrazioni plasmatiche di paliperidone libero erano simili a quelle dei soggetti sani. Non sono stati condotti studi con paliperidone in pazienti con severa compromissione epatica.

Danno renale

La disposizione di una singola dose orale di paliperidone 3 mg compresse a rilascio prolungato è stata studiata in soggetti con vari gradi di funzionalità renale. L'eliminazione di paliperidone diminuiva al diminuire della clearance della creatinina stimata. La clearance totale di paliperidone era ridotta del 32% in media nei soggetti con funzionalità renale lievemente compromessa ($CrCl = da 50 a < 80 mL/min$), del 64% in quelli con danno moderato ($CrCl = da 30 a < 50 mL/min$), e del 71% nei casi di danno severo ($CrCl = da 10 a < 30 mL/min$), corrispondente a un incremento medio nell'esposizione (AUC_{inf}) di 1,5, 2,6 e 4,8 volte, rispettivamente, rispetto ai soggetti sani. In base a un numero limitato di osservazione con Xeplion in soggetti con danno renale lieve e simulazioni farmacocinetiche, viene raccomandata una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

Analisi farmacocinetiche sulla popolazione non hanno dato prova di differenze farmacocinetiche correlabili all'età.

Indice di massa corporea (IMC) /peso corporeo

Gli studi farmacocinetici con paliperidone palmitato hanno dimostrato concentrazioni plasmatiche a volte inferiori (10-20%) di paliperidone in pazienti sovrappeso o obesi rispetto ai pazienti di peso normale (vedere paragrafo 4.2).

Razza

Le analisi farmacocinetiche di popolazione dei dati provenienti da studi con paliperidone orale non hanno rivelato differenze legate alla razza nella farmacocinetica di paliperidone a seguito della somministrazione di Xeplion.

Sesso

Non sono state osservate differenze clinicamente significative fra pazienti di sesso maschile e femminile.

Fumo

In base agli studi *in vitro* condotti utilizzando enzimi di fegato umano, paliperidone non costituisce un substrato per il CYP1A2; il fumo, pertanto, non dovrebbe avere alcun effetto sulla farmacocinetica di paliperidone. L'effetto del fumo sulla farmacocinetica di paliperidone non è stato studiato con Xeplion. Un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati con paliperidone compresse orali a rilascio prolungato hanno dimostrato un'esposizione a paliperidone leggermente inferiore nei fumatori rispetto ai non-fumatori. E' improbabile che la differenza possa essere clinicamente rilevante.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute di paliperidone palmitato iniettato per via intramuscolare (la formulazione a somministrazione mensile) e di paliperidone somministrato per via orale nel ratto e nel cane hanno mostrato principalmente effetti farmacologici, quali sedazione ed effetti mediati dalla prolattina su ghiandole mammarie e genitali. Negli animali trattati con paliperidone palmitato è stata notata una reazione infiammatoria a livello del sito di iniezione intramuscolare. Occasionalmente si è verificata la formazione di un ascesso.

Negli studi sulla riproduzione dei ratti con risperidone orale, che è largamente convertito a paliperidone nei ratti e negli uomini, sono stati notati eventi avversi sul peso alla nascita e sulla sopravvivenza della prole. Non è stata osservata alcuna embriotossicità o malformazioni a seguito della somministrazione intramuscolare di paliperidone palmitato a ratte gravide fino alla dose più elevata (160 mg/kg/die) corrispondente a 4,1 volte il livello di esposizione nell'uomo alla massima dose raccomandata di 150 mg. Altri antagonisti della dopamina, se somministrati ad animali gravidi, hanno causato effetti negativi sull'apprendimento e sullo sviluppo motorio nella prole. Paliperidone palmitato e paliperidone non sono stati genotossici. Negli studi sulla carcinogenicità orale di risperidone condotti su ratti e topi, sono stati rilevati aumenti di adenomi della ghiandola pituitaria (nei topi), di adenomi del pancreas endocrino (nei ratti) e di adenomi delle ghiandole mammarie (in entrambe le specie). Il potenziale carcinogenico di paliperidone palmitato iniettato per via intramuscolare è stato valutato nei ratti. Si è verificato un aumento statisticamente significativo degli adenocarcinomi nella ghiandola mammaria nelle femmine di ratto a 10, 30 e 60 mg/kg/mese. Nei maschi è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo degli adenomi e carcinomi della ghiandola mammaria a 30 e 60 mg/kg/mese che rappresentano 1,2 e 2,2 volte il livello di esposizione alla dose massima raccomandata nell'uomo di 150 mg. Questi tumori possono essere correlati a prolungato antagonismo dei recettori D2 della dopamina e a iperprolattinemia. La rilevanza di questi riscontri tumorali nei roditori in termini di rischio per l'uomo è sconosciuta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 20
Polietilen glicole 4000
Acido citrico monoidrato
Disodio idrogeno fosfato anidro
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa pre-riempita (copolimero con olefina ciclica) con fermo per stantuffo, alette impugnatura siringa e tappo di chiusura (gomma bromobutile) con un ago di sicurezza da 22 G, 1 ½ pollici (0,72 mm x 38,1 mm) e un ago di sicurezza 23 G, 1 pollice (0,64 mm x 25,4 mm).

Confezioni:

la confezione contiene 1 siringa pre-riempita e 2 aghi

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/672/001 (25 mg)
EU/1/11/672/002 (50 mg)
EU/1/11/672/003 (75 mg)
EU/1/11/672/004 (100 mg)
EU/1/11/672/005 (150 mg)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 Marzo 2011
Data del rinnovo più recente: 16 Dicembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04/2021

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.