

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Xeplion 25 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon  
Xeplion 50 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon  
Xeplion 75 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon  
Xeplion 100 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon  
Xeplion 150 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### 25 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 39 mg paliperidonpalmitat som tilsvarer 25 mg paliperidon.

### 50 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 78 mg paliperidonpalmitat som tilsvarer 50 mg paliperidon.

### 75 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 117 mg paliperidonpalmitat som tilsvarer 75 mg paliperidon.

### 100 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 156 mg paliperidonpalmitat som tilsvarer 100 mg paliperidon.

### 150 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 234 mg paliperidonpalmitat som tilsvarer 150 mg paliperidon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

Suspensjonen er hvit til off-white. Suspensjonen er pH-nøytral (ca. 7,0).

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Xeplion er indisert for vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos voksne pasienter stabilisert med paliperidon eller risperidon.

Xeplion kan brukes uten en foregående stabilisering med oral behandling hos voksne pasienter med schizofreni som tidligere har respondert på oral paliperidon eller risperidon, hvis psykotiske symptomer er milde til moderate og det er behov for langtidsvirkende injeksjonsbehandling.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt initiering av Xeplion er en 150 mg dose på behandlingsdag 1 og 100 mg én uke senere (dag 8), begge administrert i deltoidmuskelen for raskt å oppnå terapeutiske konsentrasjoner (se pkt.

5.2). Den tredje dosen skal administreres én måned etter den andre initieringsdosen. Den anbefalte månedlige vedlikeholdsdosen er 75 mg. Noen pasienter kan ha fordel av lavere eller høyere doser innenfor det anbefalte området på 25 til 150 mg basert på den enkelte pasients toleranse og/eller effektivitet. Overvektige eller svært overvektige pasienter kan kreve doser i det øvre området (se pkt. 5.2). Etter den andre initieringsdosen kan den månedlige vedlikeholdsdosen administreres enten i deltoid- eller glutealmuskelen.

Justering av vedlikeholdsdosen kan gjøres månedlig. Ved dosejusteringer bør de forlengede frigivelses-egenskapene til Xeplion vurderes (se pkt. 5.2), siden det er mulig at den fullstendige virkningen av vedlikeholdsdoser ikke vil være tydelige på flere måneder.

#### *Bytte fra oral depotformulering av paliperidon eller oral risperidon til Xeplion*

Tidligere behandling med oral paliperidon eller oral risperidon kan seponeres ved initieringstidspunktet for behandlingen med Xeplion. Hos noen pasienter kan gradvis seponering være gunstig. Xeplion bør initieres slik som beskrevet i begynnelsen av pkt. 4.2 ovenfor.

#### *Bytte fra langtidsvirkende risperidoninjeksjon til Xeplion*

Når pasienten skal bytte fra langtidsvirkende risperidoninjeksjoner, skal den initielle Xeplion-dosen administreres i stedet for neste planlagte injeksjon. Xeplion skal deretter administreres en gang per måned. Initieringsdoseregimet på én uke (intramuskulær injeksjon på henholdsvis dag 1 og dag 8), slik som beskrevet i pkt. 4.2 ovenfor, er ikke nødvendig.

Pasienter som tidligere er stabilisert på ulike doser langtidsvirkende risperidoninjeksjoner, kan oppnå lignende steady-state-eksponering med paliperidon ved vedlikeholdsbehandling med månedlige Xeplion-doser etter følgende:

#### **Doser med langtidsvirkende risperidoninjeksjon og Xeplion som er nødvendig for å oppnå en lignende paliperidon-eksponering ved steady-state**

Tidligere langtidsvirkende injeksjonsdose av risperidon	Xeplion-injeksjon
25 mg hver 2. uke	50 mg en gang per måned
37,5 mg hver 2. uke	75 mg en gang per måned
50 mg hver 2. uke	100 mg en gang per måned

Seponering av antipsykotiske legemidler bør utføres i henhold til egnet forskrivningsinformasjon. Hvis behandling med Xeplion seponeres, må det tas hensyn til de forlengede frigivelesesegenskapene. Nødvendigheten av fortsatt behandling med legemidler mot ekstrapyramidale symptomer (EPS) bør reevalueres regelmessig.

#### Uteblitte doser

##### *Unngå uteblitte doser*

Det anbefales at den andre initieringsdosen med Xeplion gis én uke etter den første. For å unngå uteblitte doser, kan pasienter få den andre dosen 4 dager før eller etter at det har gått en uke (dag 8). Etter initieringsregimet anbefales det at den tredje og de etterfølgende injeksjonene gis en gang per måned. For å unngå en uteblitt, månedlig dose, kan pasienter få injeksjonen opptil 7 dager før eller etter at det har gått en måned.

Hvis pasienten ikke får den andre Xeplion-injeksjonen til riktig tid (dag  $8 \pm 4$  dager), avhenger den anbefalte reinitieringen av tiden som har gått siden pasientens første injeksjon.

##### *Den andre initieringsdosen er uteblitt (< 4 uker siden første injeksjon)*

Hvis det har gått mindre enn 4 uker siden den første injeksjonen, bør pasienten få den andre injeksjonen med 100 mg i deltoidmuskelen så snart som mulig. En tredje Xeplion-injeksjon på 75 mg i enten deltoid- eller glutealmuskelen bør administreres 5 uker etter den første injeksjonen (uansett

tidspunktet for den andre injeksjonen). Den normale, månedlige syklusen med injeksjon i enten deltoid- eller glutealmuskelen på 25 mg til 150 mg, basert på den enkelte pasients toleranse og/eller effekt, skal deretter følges.

*Den andre initieringsdosen er uteblitt (4-7 uker siden første injeksjon)*

Hvis det har gått 4 til 7 uker siden første injeksjon med Xeplion, gjenoppta doseringen med to injeksjoner på 100 mg på følgende måte:

1. en deltoid-injeksjon så snart som mulig,
2. enda en deltoid-injeksjon én uke senere,
3. gjeninnføring av den normale, månedlige syklusen med injeksjon i enten deltoid- eller glutealmuskelen på 25 mg til 150 mg, basert på den enkelte pasients toleranse og/eller effekt.

*Den andre initieringsdosen er uteblitt (> 7 uker siden første injeksjon)*

Hvis det har gått mer enn 7 uker siden første injeksjon med Xeplion, initier doseringen som beskrevet for den opprinnelige, anbefalte initieringen av Xeplion som nevnt ovenfor.

*Uteblitte månedlige vedlikeholdsdoser (1 måned til 6 uker)*

Etter initiering er den anbefalte injeksjonssyklusen for Xeplion månedlig. Hvis det har gått mindre enn 6 uker siden siste injeksjon, skal den tidligere stabiliserte dosen administreres så snart som mulig, etterfulgt av injeksjoner ved månedlige intervaller.

*Uteblitte månedlige vedlikeholdsdoser (> 6 uker til 6 måneder)*

Hvis det har gått mer enn 6 uker siden den siste injeksjonen med Xeplion, er anbefalingen som følger:

*For pasienter som er stabilisert med doser på 25 til 100 mg*

1. en deltoid-injeksjon så snart som mulig ved samme dose som pasienten tidligere ble stabilisert på
2. enda en deltoid-injeksjon (samme dose) én uke senere (dag 8)
3. gjeninnføring av den normale, månedlige syklusen med injeksjon i enten deltoid- eller glutealmuskelen på 25 mg til 150 mg, basert på den enkelte pasients toleranse og/eller effekt

*For pasienter som er stabilisert med 150 mg*

1. en deltoid-injeksjon så snart som mulig med dose på 100 mg
2. enda en deltoid-injeksjon én uke senere (dag 8) av dosen på 100 mg
3. gjeninnføring av den normale syklusen av injeksjoner en gang per måned i enten deltoid- eller glutealmuskelen på 25 mg til 150 mg, basert på den enkelte pasients toleranse og/eller effekt

*Uteblitte månedlige vedlikeholdsdoser (> 6 måneder)*

Hvis det har gått mer enn 6 måneder siden siste injeksjon med Xeplion, initier doseringen som beskrevet for den opprinnelige anbefalte initieringen av Xeplion som nevnt ovenfor.

## Spesielle populasjoner

### *Eldre*

Effekt og sikkerhet hos eldre > 65 år har ikke blitt fastslått

Generelt er den anbefalte doseringen av Xeplion for eldre pasienter med normal nyrefunksjon den samme som for yngre voksne pasienter med normal nyrefunksjon. Siden eldre pasienter kan ha nedsatt nyrefunksjon, kan det være nødvendig med dosejustering (se *Nedsatt nyrefunksjon* nedenfor for doseringsanbefalinger hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon).

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Xeplion har ikke blitt studert systematisk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). For pasienter med mild nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $\geq 50$  til  $< 80$  ml/min) er anbefalt initiering av Xeplion en dose på 100 mg på behandlingsdag 1 og 75 mg én uke senere, begge administrert i deltoidmuskelen. Den anbefalte månedlige vedlikeholdsdosen er 50 mg, men kan variere fra 25 til 100 mg basert på pasientens toleranse og/eller effekt.

Xeplion anbefales ikke for pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min) (se pkt. 4.4).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Basert på erfaring med oral paliperidon kreves det ingen dosejustering hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Siden paliperidon ikke har blitt studert i pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, anbefales det å utvise forsiktighet på slike pasienter (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Xeplion hos barn og ungdom < 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Xeplion er kun beregnet til intramuskulær bruk. Det skal ikke administreres på annen måte. Det skal injiseres langsomt, dypt inn i deltoid- eller glutealmuskelen. Hver injeksjon bør administreres av helsepersonell. Administreringen bør utføres i én enkelt injeksjon. Dosen bør ikke gis i delte injeksjoner.

Initieringsdosene på dag 1 og dag 8 skal administreres i deltoidmuskelen slik at de terapeutiske konsentrasjonene hurtig kan oppnås (se pkt. 5.2). Etter den andre initieringsdosen kan de månedlige vedlikeholdsdosene administreres enten i deltoid- eller glutealmuskelen. Ved smerter i injeksjonsstedet bør bytte fra gluteal til deltoid (og omvendt) vurderes, hvis ubehaget blir stort for pasienten (se pkt. 4.8). Det anbefales også å bytte mellom venstre og høyre side (se nedenfor).

For instruksjoner vedrørende bruk og håndtering av Xeplion, se pakningsvedlegget (informasjon beregnet på helsepersonell).

#### *Administrasjon i deltoidmuskel*

Den anbefalte kanylestørrelsen for initiell og vedlikeholdsadministrasjon av Xeplion i deltoidmuskelen bestemmes av pasientens vekt. For pasienter  $\geq 90$  kg, anbefales kanylen på 1½ tomme, 22 gauge (38,1 mm x 0,72 mm). For pasienter < 90 kg, anbefales kanylen på 1 tomme, 23 gauge (25,4 mm x 0,64 mm). Deltoid-injeksjoner bør veksle mellom de to deltoidmusklene.

#### *Administrasjon i glutealmuskel*

Den anbefalte kanylestørrelsen for vedlikeholdsadministrasjon av Xeplion i glutealmuskelen er 1½ tomme, 22 gauge (38,1 mm x 0,72 mm). Administrasjonen skal gjøres i den øvre, ytre kvadranten av glutealområdet. Gluteal-injeksjoner bør veksle mellom de to glutealmusklene.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor risperidon eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Bruk hos pasienter i akutt agitert eller alvorlig psykotisk tilstand

Xeplion bør ikke brukes til behandling av akutt agiterte eller alvorlig psykotiske tilstander når en umiddelbar symptomkontroll kreves.

### QT-intervall

Det bør utvises forsiktighet når paliperidon forskrives til pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom eller en familiær QT-forlengelse, samt ved samtidig bruk av andre legemidler som anses å forlenge QT-intervallet.

### Nevroleptisk malignt syndrom

Nevroleptisk malignt syndrom (NMS), som karakteriseres av hypertermi, muskelstivhet, autonom ustabilitet, endret bevissthet og økte serumkreatinfosfokinasenivåer, har blitt rapportert ved bruk av paliperidon. Andre kliniske tegn kan inkludere myoglobinuri (rhabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Hvis en pasient utvikler tegn på eller symptomer som indikerer NMS, skal bruken av paliperidon opphøre.

### Tardiv dyskinesi

Legemidler med antagonistisk effekt på dopaminreseptorer har blitt forbundet med induksjon av tardiv dyskinesi, som er karakterisert ved rytmiske, ufrivillige bevegelser, først og fremst av tungen og/eller ansiktet. Hvis det oppstår tegn på eller symptomer på tardiv dyskinesi, bør seponering av alle antipsykotika, inkludert paliperidon, vurderes.

### Leukopeni, nøytropeni og agranulocytose

Tilfeller av leukopeni, nøytropeni og agranulocytose er rapportert med Xeplion. Agranulocytose er rapportert svært sjelden (< 1/10 000 pasienter) etter markedsføring. Pasienter med en anamnese med klinisk signifikant lavt antall hvite blodceller (WBC) eller legemiddelindusert leukopeni/nøytropeni bør overvåkes de første behandlingsmånedene, og seponering av Xeplion bør vurderes ved første tegn på klinisk signifikant fall i WBC i fravær av andre årsaksfaktorer. Pasienter med klinisk signifikant nøytropeni bør overvåkes nøye for feber og andre symptomer eller tegn på infeksjon og behandles raskt dersom slike symptomer eller tegn oppstår. Pasienter med alvorlig nøytropeni (absolutt nøytrofittall <  $1 \times 10^9/l$ ) bør seponere Xeplion og få oppfølging av WBC til bedring inntreffer.

### Hypersensitivitetsreaksjoner

Det er etter markedsføring rapportert om sjeldne tilfeller av anafylaktiske reaksjoner hos pasienter som tidligere har tolerert oralt risperidon eller oralt paliperidon (se pkt. 4.1 og 4.8).

Hvis hypersensitivitetsreaksjoner oppstår, skal Xeplion seponeres; initér generelle, klinisk egnede, støttetiltak og overvåk pasienten til tegn og symptomer bedres (se pkt. 4.3 og 4.8).

### Hyperglykemi og diabetes mellitus

Hyperglykemi, diabetes mellitus og forverring av underliggende diabetes, inkludert diabeteskoma og ketoacidose, er rapportert ved behandling med paliperidon. God klinisk oppfølging anbefales i samsvar med retningslinjer for antipsykotika. Pasienter som behandles med Xeplion bør overvåkes for symptomer på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet), og pasienter med diabetes mellitus bør overvåkes regelmessig for forverring av glukosekontroll.

### Vektøkning

Signifikant vektøkning er rapportert ved bruk av Xeplion. Vekten bør sjekkes regelmessig.

### Bruk hos pasienter med prolaktinavhengige tumorer

Cellekulturstudier indikerer at cellevekst i humane brysttumorer kan stimuleres av prolaktin. Forsiktighet anbefales for pasienter med relevant medisinsk anamnese/historie selv om kliniske og epidemiologiske studier ennå ikke har vist noen klar sammenheng med administrasjon av

antipsykotika. Paliperidon bør brukes med forsiktighet hos pasienter med en tumor som kan være prolaktinavhengig.

### Ortostatisk hypotensjon

Paliperidon kan innføre ortostatisk hypotensjon på noen pasienter, grunnet den alfablokkerende aktiviteten.

Basert på samlede data fra tre placebo-kontrollerte, 6-ukers undersøkelser med faste doser av orale depottabletter med paliperidon (3, 6, 9 og 12 mg) ble ortostatisk hypotensjon rapportert av 2,5 % av forsøkspersonene som ble behandlet med paliperidon, sammenlignet med 0,8 % av forsøkspersonene som ble behandlet med placebo. Xeplion bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom (f.eks. hjertesvikt, hjerteinfarkt eller iskemi, ledningsabnormaliteter), cerebrovaskulær sykdom eller tilstander som predisponerer pasienten for hypotensjon (f.eks. dehydrering og hypovolemi).

### Krampeanfll

Xeplion bør brukes med forsiktighet hos pasienter med krampeanfll i anamnesen eller andre tilstander som potensielt senker krampeterskelen.

### Nedsatt nyrefunksjon

Plasmakonsentrasjonen til paliperidon er økt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og derfor anbefales dosejustering hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Xeplion anbefales ikke hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Nedsatt leverfunksjon

Det er ingen tilgjengelige data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Det anbefales å utvise forsiktighet hvis paliperidon brukes hos slike pasienter.

### Eldre pasienter med demens

Xeplion er ikke studert hos eldre pasienter med demens. Xeplion bør brukes med forsiktighet hos eldre pasienter med demens og risikofaktorer for slag.

Erfaringen fra risperidon som nevnt nedenfor betraktes som gjeldende også for paliperidon.

### *Samlet dødelighet*

I en metaanalyse av 17 kontrollerte kliniske studier, hadde eldre pasienter med demens som ble behandlet med andre atypiske antipsykotika, inkludert risperidon, aripiprazol, olanzapin og quetiapin en økt risiko for dødelighet sammenlignet med placebo. Blant de som ble behandlet med risperidon var dødeligheten 4 % sammenlignet med 3,1 % for placebo.

### *Cerebrovaskulære bivirkninger*

Omtrent en 3-doblet økt risiko for cerebrovaskulære bivirkninger har blitt sett i randomiserte, placebo-kontrollerte kliniske studier i demenspopulasjonen med noen atypiske antipsykotika, inkludert risperidon, aripiprazol og olanzapin. Mekanismen for denne økte risikoen er ikke kjent.

### Parkinsons sykdom og demens med Lewy-legemer

Leger bør avveie risiko mot nytte ved forskrivning av Xeplion til pasienter med Parkinsons sykdom eller demens med Lewy-legemer (DLB), siden begge gruppene kan ha økt risiko for nevroleptisk malignt syndrom, samt at de har økt følsomhet overfor antipsykotika. Manifestering av denne økte sensitiviteten kan vise seg som forvirring, redusert årvåkenhet, postural ustabilitet med hyppige fall i tillegg til ekstrapyramidale symptomer.

## Priapisme

Antipsykotika (inkluder risperidon) med alfaadrenergiske blokkeringseffekter har blitt rapportert å indusere priapisme. Under overvåkning etter markedsføring har priapisme også blitt rapportert med oral paliperidon, som er den aktive metabolitten til risperidon. Pasienter skal rådes til å søke øyeblikkelig medisinsk tilsyn i tilfelle priapisme ikke har opphørt innen 4 timer.

## Regulering av kroppstemperatur

Antipsykotika har vært forbundet med forstyrrelse av kroppens evne til å redusere kjernetemperaturen. Forsiktighet anbefales når Xeplion forskrives til pasienter som forventes å komme i situasjoner som kan bidra til økt kjernetemperatur, for eksempel anstrengende trening, utsettelse for ekstrem varme, samtidig behandling med antikolinerg aktivitet eller å bli utsatt for dehydrering.

## Venøs tromboemboli

Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) er rapportert ved bruk av antipsykotiske legemidler. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervede risikofaktorer for VTE bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med Xeplion, og forebyggende tiltak iverksettes.

## Antiemetisk effekt

I prekliniske studier med paliperidon er det observert en antiemetisk effekt. Denne effekten kan, hvis den oppstår hos mennesker, maskere tegnene og symptomene på overdosering av enkelte legemidler eller på tilstander som intestinal obstruksjon, Reyes syndrom og hjernetumor.

## Administrasjon

Det må utvises forsiktighet for å unngå utilsiktet injeksjon av Xeplion i et blodkar.

## Perioperativt atonisk irissyndrom

Perioperativt atonisk irissyndrom (IFIS) er observert under kataraktkirurgi hos pasienter behandlet med legemidler med alfa1a-adrenerge antagonistiske effekter, som Xeplion (se pkt. 4.8).

IFIS kan øke faren for komplikasjoner i øyet under og etter operasjonen. Den opererende oftamologen må underrettes om nåværende eller tidligere bruk av legemidler med alfa1a-adrenerge antagonistiske effekter før operasjonen. Den potensielle fordelene ved å stoppe den alfa1-blokkerende behandlingen før en kataraktoperasjon er ikke fastslått og må veies opp mot risikoen ved å stoppe den antipsykotiske behandlingen.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Forsiktighet anbefales ved forskrivning av Xeplion sammen med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, f.eks. klasse IA antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid) og klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol), noen antihistaminer, andre antipsykotika og noen antimalariamidler (f.eks. meflokin). Denne listen er veiledende og ikke fullstendig.

## Xeplions potensiale til å påvirke andre legemidler

Paliperidon forventes ikke å forårsake klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner med legemidler som metaboliseres av cytokrom P-450-isozymer.



På grunn av virkningene som paliperidon har på sentralnervesystemet (CNS) (se pkt. 4.8), bør Xeplion brukes med forsiktighet i kombinasjon med andre sentralvirkende legemidler, f.eks. anxiolytika, de fleste antipsykotika, hypnotika, opiater osv. eller alkohol.

Paliperidon kan antagonisere virkningen av levodopa og andre dopaminagonister. Hvis denne kombinasjonen anses som nødvendig, spesielt i slutfasen av Parkinsons sykdom, skal laveste effektive dose av hver behandling forskrives.

På grunn av potensialet for å indusere ortostatisk hypotensjon (se pkt. 4.4), kan det observeres enda en virkning når Xeplion administreres med andre legemidler som har dette potensialet, f.eks. andre antipsykotika, trisykliske antidepressiva.

Forsiktighet anbefales hvis paliperidon kombineres med andre legemidler som er kjent for å senke krampeterskelen (f.eks. fenotiaziner eller butyrofenoner, trisykliske antidepressiva eller SSRI-er, tramadol, meflokin osv.).

Samtidig oral administrering av paliperidon depottabletter ved steady-state (12 mg én gang daglig) og valproatnatrium depottabletter (500 mg til 2000 mg én gang daglig) påvirker ikke de farmakokinetiske egenskapene til valproat.

En interaksjonsstudie med Xeplion og litium har ikke blitt gjennomført, men en farmakokinetisk interaksjon vil sannsynligvis ikke forekomme.

#### Andre legemidlers potensiale til å påvirke Xeplion

*In vitro*-studier indikerer at CYP2D6 og CYP3A4 kan være minimalt involvert i metabolismen av paliperidon, men det er ingen indikasjoner verken *in vitro* eller *in vivo* på at disse isozymene spiller en betydelig rolle i metabolismen til paliperidon. Samtidig administrering av oral paliperidon med paroksetin, en potensiell CYP2D6-hemmer, viste ingen klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken til paliperidon.

Samtidig oral administrering av paliperidon depottabletter én gang daglig og karbamazepin 200 mg to ganger daglig, forårsaket en reduksjon på ca. 37 % i gjennomsnittlig steady-state  $C_{max}$  og AUC av paliperidon. Denne reduksjonen forårsakes i betydelig grad av en 35 % økning i renal clearance av paliperidon, sannsynligvis som et resultat at karbamazepin induserer renal-P-gp. En mindre reduksjon i mengden virkestoff som utskilles uendret i urinen antyder at det var liten virkning på CYP-metabolismen eller biotilgjengeligheten til paliperidon ved samtidig administrering av karbamazepin. Større reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av paliperidon kan forekomme med høyere doser av karbamazepin. Ved initiering av karbamazepin skal Xeplion-dosen reevalueres og økes ved behov. Ved seponering av karbamazepin derimot, skal Xeplion-dosen reevalueres og så reduseres hvis nødvendig.

Samtidig oral administrering av en enkeltdose paliperidon depottablett på 12 mg og valproatnatrium depotformulering (to 500 mg tabletter én gang daglig) resulterte i en økning på omtrent 50 % i  $C_{max}$  og AUC for paliperidon, sannsynligvis et resultat av økt oral absorpsjon. Siden ingen virkning på systemisk clearance ble observert, vil en klinisk signifikant interaksjon ikke forventes mellom valproatnatrium depottabletter og intramuskulær injeksjon av Xeplion. Denne interaksjonen har ikke blitt studert med Xeplion.

#### Samtidig bruk av Xeplion med risperidon eller med oral paliperidon

Da paliperidon er risperidons viktigste aktive metabolitt, bør det utvises forsiktighet når Xeplion administreres samtidig med risperidon eller med oral paliperidon over lengre tid. Sikkerhetsdata som omfatter samtidig bruk av Xeplion og andre antipsykotika, er begrenset.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Det er ingen tilgjengelige data fra bruk av paliperidon under graviditet. Intramuskulært injisert paliperidonpalmitat og oralt administrert paliperidon var ikke teratogent i dyrestudier, men andre typer reproduksjonstoksicitet ble observert (se pkt. 5.3). Nyfødte eksponert for paliperidon i løpet av tredje trimester av svangerskapet har risiko for å få bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, åndenød eller problemer med mattilførsel. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye. Xeplion bør ikke brukes under graviditet, med mindre det er helt nødvendig.

### Amming

Paliperidon skilles ut i morsmelk hos mennesker i så stor grad at effekter på spedbarn som ammes er sannsynlig hvis det administreres terapeutiske doser til ammende kvinner. Xeplion bør ikke brukes under amming.

### Fertilitet

Det ble ikke observert noen relevante effekter i de prekliniske studiene.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Paliperidon kan ha liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og betjene maskiner på grunn av mulige effekter på nervesystemet og synet, slik som sedasjon, somnolens, synkope, uskarpt syn (se pkt. 4.8). Derfor bør det anbefales at pasienter ikke kjører eller betjener maskiner inntil den individuelle reaksjonen på Xeplion-behandling er kjent.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som ble hyppigst rapportert i kliniske studier var insomni, hodepine, angst, øvre luftveisinfeksjon, reaksjon på injeksjonsstedet, parkinsonisme, vektøkning, akatysi, agitasjon, sløvhets/søvnighet, kvalme, forstoppelse, svimmelhet, smerter i muskler og skjelett, takykardi, tremor, abdominalsmerter, oppkast, diaré, tretthet og dystoni. Av disse syntes akatysi og sløvhets/søvnighet å være doserelaterte.

### Tabell med liste over bivirkninger

Nedenfor oppgis alle bivirkninger som ble rapportert med paliperidon etter frekvenskategori anslått fra kliniske studier med paliperidonpalmitat. Følgende termer og frekvens anvendes: *svært vanlige* ( $\geq 1/10$ ), *vanlige* ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), *mindre vanlige* ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), *sjeldne* ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), *svært sjeldne* ( $< 1/10\ 000$ ) og *ikke kjent* (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklassesytem	Bivirkninger				
	Hyppighet				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent <sup>a</sup>
Infeksjoner og parasittære sykdommer		infeksjon i øvre luftveier, urinveisinfeksjon, influensa	pneumoni, bronkitt, luftveisinfeksjon, sinusitt, cystitt, øreinfeksjon, tonsillitt, onykomykose, celulitt	øyeinfeksjon, acarodermatitt, subkutan abcess	

<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>			redusert antall hvite blodceller, trombocytopeni, anemi	nøytropeni, økt eosinofiltall	agranulocytose
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>			overfølsomhet		anafylaktisk reaksjon
<b>Endokrine sykdommer</b>		hyperprolaktinemi <sup>b</sup>		utilstrekkelig sekresjon av antidiuretisk hormon, glukose i urinen	
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>		hyperglykemi, vektøkning, vekttap, nedsatt appetitt	diabetes mellitus <sup>d</sup> , hyperinsulinemi, økt appetitt, anoreksi, økt nivå av triglyserider i blodet, økt nivå av serumkolesterol	diabetisk ketoacidose, hypoglykemi, polydipsi	vannforgiftning
<b>Psykiatriske lidelser</b>	insomni <sup>e</sup>	agitasjon, depresjon, angst	søvnforstyrrelse, mani, redusert libido, nervøsitet, mareritt	forvirrings-tilstand, avstumpet affekt, anorgasmi	
<b>Nevrologiske sykdommer</b>		parkinsonisme <sup>e</sup> , akatisi <sup>c</sup> , sløvhet/søvnighet, dystoni <sup>c</sup> , svimmelhet, dyskinesi <sup>e</sup> , tremor, hodepine	tardiv dyskinesi, synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, postural svimmelhet, oppmerksomhetsforstyrrelse, dysartri, dysgeusi, hypestesi, parestesi	nevroleptisk malignt syndrom, cerebral iskemi, manglende respons på stimuli, tap av bevissthet, redusert bevissthetsnivå, konvulsjon <sup>e</sup> , balanseforstyrrelse, koordinasjonsforstyrrelse	diabeteskoma, hodeskjelving
<b>Øyesykdommer</b>			tåkesyn, konjunktivitt, tørre øyne	glaukom, forstyrrelse av øyebevegelser, øyerulling, fotofobi, økt tåreproduksjon, okulær hyperemi	atonisk irissyndrom (perioperativt)
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>			vertigo, tinnitus, øresmerter		
<b>Hjertesykdommer</b>		takykardi	atrioventrikulær blokk, ledningsforstyrrelser, QT-forlengelse i EKG, postural ortostatisk takykardisyndrom, bradykardi, abnormal EKG, palpitasjoner	atrieflimmer, sinusarytmi	
<b>Karsykdommer</b>		hypertensjon	hypotensjon, ortostatisk hypotensjon	venetrombose, rødming	lungeemboli, iskemi
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>		hoste, nesetetthet	dyspné, tette luftveier, hvesing, faryngolaryngeale smerter, epistakse	søvnapnésyndrom, tette lunger, ralling	hyperventilering, aspirasjons-pneumoni, dysfoni
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>		abdominal smerter, oppkast, kvalme, forstoppelse, diaré, dyspepsi, tannverk	abdominalt ubehag, gastroenteritt, dysfagi, munntørrehet, flatulens	pankreatitt, hoven tunge, fekal inkontinens, fekalom, cheilitt	tarmobstruksjon, ileus

<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>		økte transaminaser	økt gamma-glutamyltransferase, økte leverenzymer		gulsott
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>			urtikaria, pruritus, utslett, alopeci, eksem, tørr hud, erytem, akne	legemiddel-indusert erupsjon, hyperkratose, flass	angioødem, hudmiskfarging, seboreisk eksem
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>		smarter i muskler og skjelett, ryggsmerte, artralgi	økt kreatinfosfokinase i blod, muskelspasmer, leddstivhet, muskelsvakhet, nakkesmerter	rabdomyolyse, leddhevelse	unormal kroppsholdning
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>			urininkontinens, pollakiuri, dysuri	urinretensjon	
<b>Graviditet, puerperale og perinatale lidelser</b>					legemiddel-abstinenssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>		amenoré, galaktoré	erekttil dysfunksjon, ejakulasjonsforstyrrelse, menstruasjonsforstyrrelse <sup>e</sup> , gynekomasti, seksuell dysfunksjon, smerter i brystene	ubehag i brystene, forstørrelse av brystkjertler, brystforstørrelse, vaginal utflod	priapisme
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>		feber, asteni, tretthet, reaksjon på injeksjonsstedet	ansiktsødem, ødem <sup>e</sup> , økt kroppstemperatur, unormalt ganglag, brystsmarter, ubehag i brystet, sykdomsfølelse, indurasjon	hypotermi, frysninger, tørste, legemiddel-abstinenssyndrom, abcess på injeksjonsstedet, cellulitt på injeksjonsstedet, cyste på injeksjonsstedet, hematoma på injeksjonsstedet	reduert kroppstemperatur, nekrose på injeksjonsstedet, sår på injeksjonsstedet
<b>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</b>			fall		

<sup>a</sup> Frekvensen av disse bivirkningene er betegnet som «ikke kjent» fordi de ikke ble observert i kliniske studier med paliperidonpalmitat. De kom enten fra spontanrapporter etter markedsføring og frekvensen kan ikke bestemmes, eller de kom fra kliniske studiedata for risperidon (enhver formulering) eller oral paliperidon.

<sup>b</sup> Se «Hyperprolaktinemi» nedenfor.

<sup>c</sup> Se «Ekstrapyramidale symptomer» nedenfor.

<sup>d</sup> I placebokontrollerte studier ble diabetes mellitus rapportert hos 0,32 % av de Xeplion-behandlede forsøkspersonene sammenlignet med 0,39 % i placebogruppen. Total forekomst i alle kliniske studier var 0,65 % hos alle paliperidonpalmitat-behandlede forsøkspersoner.

<sup>e</sup> **Insomni inkluderer:** innledende insomni, intermediær insomni. **Kramper inkluderer:** grand mal-kramper, **Ødem inkluderer:** generalisert ødem, perifert ødem, pitting ødem, **Menstruasjonsforstyrrelser inkluderer:** forsinket menstruasjon, uregelmessig menstruasjon, oligomenoré.

### Bivirkninger registrert med risperidonformuleringer

Paliperidon er den aktive metabolitten til risperidon, og derfor er bivirkningsprofilene til disse forbindelsene (inkludert orale og injiserbare formuleringer) relevante for hverandre.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Anafylaktisk reaksjon*

Sjeldne tilfeller av anafylaktiske reaksjoner etter injeksjon med Xeplion er rapportert etter markedsføring hos pasienter som tidligere har tolerert oral risperidon eller oral paliperidon (se pkt. 4.4).

### *Reaksjoner på injeksjonsstedet*

Den vanligst rapporterte bivirkningen på injeksjonsstedet var smerte. Flertallet av disse reaksjonene ble rapportert å være av lett til moderat alvorlighetsgrad. Evalueringer av forsøkspersonenes smerte på injeksjonsstedet, basert på en visuell analog skala, hadde en tendens til å minske i frekvens og intensitet over tid i alle fase 2- og 3-studiene med Xeplion. Injeksjoner i deltoidmuskelen ble oppfattet som litt mer smertefulle enn tilsvarende glutealinjeksjoner. Andre reaksjoner på injeksjonsstedet var for det meste milde i intensitet og inkluderte hardhet (vanlig), pruritus (mindre vanlig) og noduli (sjeldne).

### *Ekstrapyramidale symptomer (EPS)*

EPS inkluderte en samlet analyse av følgende betegnelser: parkinsonisme (inkludert hypersekresjon av spytt, muskel- og skjelettstivhet, parkinsonisme, sikling, tannhjulsrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskeansikt, muskelstivhet, akinesi, nakkestivhet, muskelrigiditet, parkinson-gange, unormal glabellar refleks og parkinson-hviletremor), akatisi (inkludert akatisi, rastløshet, hyperkinesi og «restless leg»-syndrom), dyskinesi (dyskinesi, muskelrykninger, koreoatetose, atetose og myoklonus), dystoni (inkludert dystoni, hypertoni, torticollis, ufrivillige muskelkontraksjoner, muskelkontraktur, bleofarospasme, okulogyre kriser, paralyse av tungen, ansiktspasmer, laryngospasmer, myotoni, opistotonus, orofaryngeale spasmer, pleurotonus, tungespasmer og trismus) og tremor. Det gjøres oppmerksom på at et bredt spektrum av symptomer, som ikke nødvendigvis har ekstrapyramidalt opphav, er inkludert.

### *Vektøkning*

I den 13. uken av studien med 150 mg initieringsdosering, viste andelen forsøkspersoner med en unormal vektøkning på  $\geq 7\%$  en doserelatert trend, med en frekvens på 5 % i placebogruppen sammenlignet med verdier på 6 %, 8 % og 13 % i Xeplion-grupper på henholdsvis 25 mg, 100 mg og 150 mg.

I løpet av uke 33 i den åpne overførings-/vedlikeholdsperioden i langtidsstudien på forebyggelse av tilbakefall, oppfylte 12 % av de Xeplion-behandlede forsøkspersonene dette kriteriet (vektøkning på  $\geq 7\%$  fra den dobbeltblinde fasen til endepunktet). Gjennomsnittlig (SD) vektendring fra baseline i åpen fase var +0,7 (4,79) kg.

### *Hyperprolaktinemi*

I kliniske studier ble middels økninger i serumprolaktin observert hos forsøkspersoner av begge kjønn som mottok Xeplion. Bivirkninger som kan indikere en økning i prolaktinnivået (f.eks. amenoré, galaktoré, menstruasjonsforstyrrelser, gynekomasti) ble rapportert hos totalt  $< 1\%$  av forsøkspersonene.

### Klasseeffekter

QT-forlengelse, ventrikulære arrytmier (ventrikkelflimmer, ventrikkeltakykardi), plutselig, uforklarlig død, hjertestans og Torsade de pointes kan oppstå med antipsykotika.

Tilfeller av venøs tromboemboli, inkludert tilfeller av lungeemboli og tilfeller av dyp venetrombose, har blitt rapportert med antipsykotika (frekvens ikke kjent).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

Generelt er forventede tegn og symptomer de som skyldes en forsterkning av paliperidons kjente farmakologiske virkninger, bl.a. døsighet og sedasjon, takykardi og hypotensjon, QT-forlengelse og ekstrapyramidale symptomer. Torsade de pointes og ventrikkelflimmer har blitt rapportert hos en pasient ved overdosering med oral paliperidon. I tilfelle av akutt overdose bør muligheten for involvering av flere legemidler vurderes.

### Behandling

Det må tas hensyn til den forlengede frigivelsen av legemidlet og den lange elimineringshalveringstiden av paliperidon ved vurdering av behandlingsbehov og rehabilitering. Det finnes ikke noen spesifikk motgift for paliperidon. Det skal benyttes generelle støttetiltak. Etabler og oppretthold frie luftveier og sikre tilstrekkelig oksygenering og ventilering.

Kardiovaskulær overvåkning bør påbegynnes umiddelbart og bør inkludere kontinuerlig elektrokardiografisk overvåkning med tanke på mulige arrytmier. Hypotensjon og sirkulasjonssvikt skal behandles med passende tiltak, som intravenøs væske og/eller sympatomimetika. I tilfelle av alvorlige ekstrapyramidale symptomer skal antikolinerge midler administreres. Nøye tilsyn og overvåkning skal fortsette inntil pasienten er rehabilitert.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, andre antipsykotika, ATC-kode: N05AX13

Xeplion inneholder en racemisk blanding av (+)- og (-)-paliperidon.

### Virkningsmekanisme

Paliperidon blokkerer selektivt monoaminoeffekter og har andre farmakologiske egenskaper enn tradisjonelle nevroleptika. Paliperidon binder sterkt til serotonerge 5-HT<sub>2</sub>- og dopaminerge D<sub>2</sub>-reseptorer. Paliperidon blokkerer også alfa 1-adrenerge reseptorer og i litt mindre grad, H<sub>1</sub>-histaminerge og alfa-2-adrenerge reseptorer. Den farmakologiske aktiviteten til (+)- og (-)-enantiomerene til paliperidon er kvalitativt og kvantitativt like.

Paliperidon binder ikke til kolinerge reseptorer. Selv om paliperidon er en sterk D<sub>2</sub>-antagonist, som antas å lette de positive symptomene på schizofreni, forårsaker den mindre katalepsi og reduserer motorfunksjonene i mindre grad enn tradisjonelle nevroleptika. Dominerende sentral serotoninantagonisme kan redusere tendensen som paliperidon har til å forårsake ekstrapyramidale bivirkninger.

### Klinisk effekt

#### *Akutt behandling av schizofreni*

Effekten av Xeplion i den akutte behandlingen av schizofreni ble etablert i fire korttids (en 9-ukers og tre 13-ukers) dobbeltblinde, randomiserte, placebokontrollerte studier med fast dose hos voksne innlagte pasienter med akutt tilbakefall som oppfylte DSM-IV-kriteriene for schizofreni. De faste dosene av Xeplion i disse studiene ble gitt på dag 1, 8 og 36 i studien over 9 uker, og i tillegg på dag 64 i studiene over 13 uker. Ingen ekstra oral antipsykotisk supplerings var nødvendig i løpet av den

akutte behandlingen av schizofreni med Xeplion. Det primære endepunktet for effekt ble definert som en reduksjon i totalskår på PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), slik som vist i tabellen nedenfor. PANSS er et validert skåringsverktøy som er sammensatt av fem faktorer for å evaluere positive symptomer, negative symptomer, uorganiserte tanker, ukontrollert fiendtlighet/opprørhet og angst/depresjon. Funksjonen ble evaluert ved bruk av PSP-skalaen (Personal and Social Performance Scale). PSP er en validert klinisk rangert skala som måler personlig og sosial funksjon i fire domener: Sosialt nyttige aktiviteter (arbeid og studie), personlige og sosiale relasjoner, evne til å ta vare på seg selv og forstyrrende og aggressiv atferd.

I en 13-ukers studie (n=636) ved sammenligning av tre faste doser av Xeplion (initial deltoidinjeksjon på 150 mg etterfulgt av 3 gluteale eller deltoide doser på enten 25 mg/4 uker, 100 mg/4 uker eller 150 mg/4 uker) med placebo, var alle tre dosene av Xeplion overlegne i forhold til placebo med hensyn til å forbedre den totale PANSS-skåren. I denne studien viste både behandlingsgruppen på 100 mg/4 uker og 150 mg /4 uker, men ikke behandlingsgruppen på 25 mg/4 uker, statistisk overlegenhet overfor placebo med hensyn til PSP-skår. Disse resultatene underbygger effekt under hele behandlingsvarigheten og forbedringen i PANSS og ble observert så tidlig som dag 4 med signifikant forskjell fra placebo i 25 mg og 150 mg Xeplion-gruppene innen dag 8.

Resultatene av de andre studiene ga statistisk signifikante resultater i favør av Xeplion, unntatt 50 mg-dosen i én studie (se tabellen nedenfor).

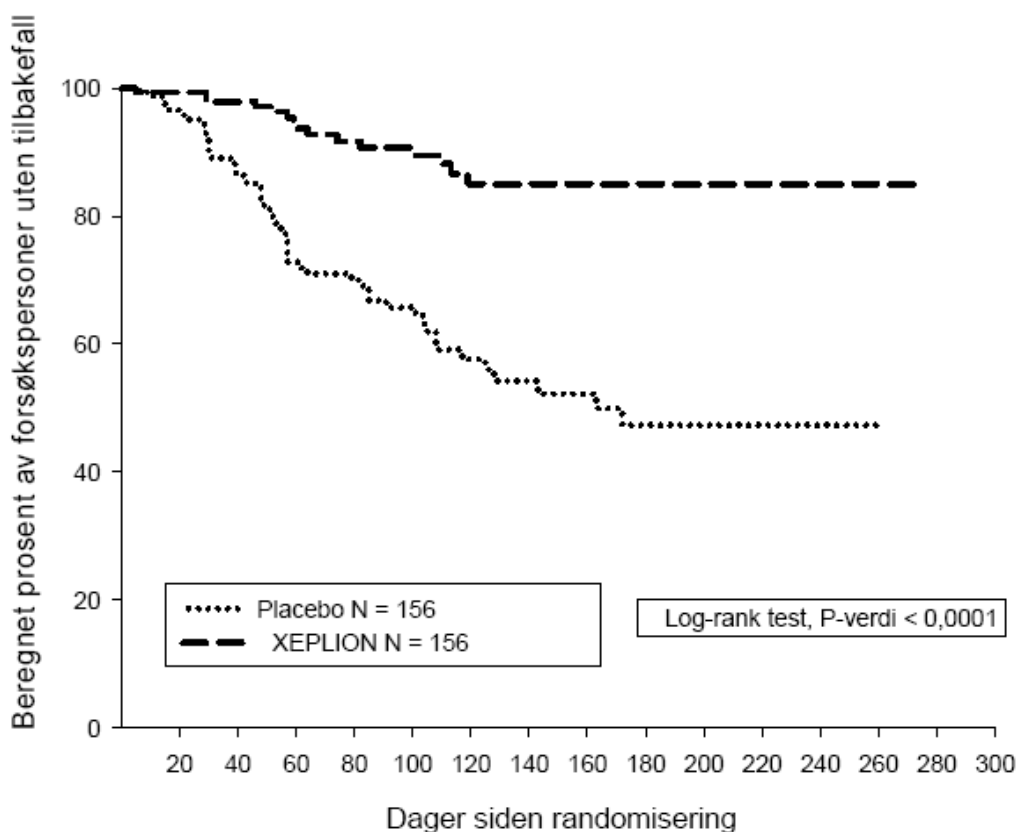
Totalskår på PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) for schizofreni - Endring fra baseline til endepunkt - LOCF for studiene R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 og R092670-PSY-3007: Primæreffekt analysesett					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Gjennomsnitt ved baseline (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Gjennomsnittlig endring (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P-verdi (vs. placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
<b>R092670-PSY-3003</b>	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Gjennomsnitt ved baseline(SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Gjennomsnittlig endring (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P-verdi (vs. placebo)	--		0,193	0,019	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Gjennomsnitt ved baseline (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Gjennomsnittlig endring (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
P-verdi (vs. placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
<b>R092670-SCH-201</b>	n=66		n=63	n=68	
Gjennomsnitt ved baseline (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Gjennomsnittlig endring (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
P-verdi (vs. placebo)	--		0,001	< 0,0001	

\* For studien R092670-PSY-3007 ble en initieringsdose på 150 mg gitt til alle forsøkspersoner i Xeplion-behandlingsgrupper på dag 1, etterfulgt av den tilordnede dosen etterpå.

Merk: Negativ endring i skår indikerer forbedring.

### Opprettholdelse av symptomkontroll og forsinkelse av tilbakefall av schizofreni

Effekten av Xeplion for å opprettholde symptomatisk kontroll og forsinke tilbakefall av schizofreni ble fastslått i en langsiktig dobbeltblind, placebokontrollert studie med fleksibel dose som omfattet 849 voksne (ikke eldre) forsøkspersoner som oppfylte DSM-IV-kriteriene for schizofreni. Denne studien inkluderte en 33-ukers åpen akutt behandlings- og stabiliseringsfase, en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase for å observere tilbakefall, samt en 52-ukers åpen forlengelsesperiode. I denne studien med doser av Xeplion på 25, 50, 75 og 100 mg administrert en gang per måned, var 75 mg dose kun tillatt i den 52-ukers åpne forlengelsen. Forsøkspersonene mottok initielt fleksible doser (25-100 mg) Xeplion i løpet av en 9-ukers overføringsperiode, etterfulgt av en 24-ukers vedlikeholdsperiode, der forsøkspersonene måtte ha en PANSS-skår på  $\leq 75$ . Doseringjusteringer var kun tillatt i løpet av de første 12 ukene av vedlikeholdsperioden. Totalt 410 stabiliserte pasienter ble randomisert til enten Xeplion (gjennomsnittlig varighet 171 dager [verdiområde 1 dag til 407 dager]) eller til placebo (gjennomsnittlig varighet 105 dager [varierende fra 8 dager til 441 dager]) inntil de opplevde et tilbakefall av schizofrenisymptomer i den dobbeltblinde fasen med variabel lengde. Studien ble stoppet tidlig på grunn av effektårsaker, da en signifikant lengre tid før tilbakefall ( $p < 0,0001$ , figur 1) ble sett i pasienter som ble behandlet med Xeplion, sammenlignet med placebo (hazard ratio = 4,32; 95 % CI: 2,4-7,7).



Figur 1: Kaplan-Meier-tidsplott før tilbakefall – midlertidig analyse (Interim analyse av Intent-to-Treat)

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xeplion i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen til schizofreni (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).



## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon og distribusjon

Paliperidonpalmitat er palmitatester-prodrugget av paliperidon. På grunn av den ekstremt lave vannløseligheten, oppløses paliperidonpalmitat langsomt etter intramuskulær injeksjon før det hydrolyseres til paliperidon og absorberes i den systemiske sirkulasjonen. Etter en enkelt intramuskulær dose øker plasmakonsentrasjonene av paliperidon gradvis før maksimale plasmakonsentrasjoner oppnås (median  $T_{max}$ ) etter 13 dager. Frigivelsen av virkestoffet starter så tidlig som dag 1 og varer i minst 4 måneder.

Gjennomsnittlig ble en 28 % høyere  $C_{max}$  observert etter intramuskulær injeksjon av enkeltdoser (25-150 mg) i deltoidmuskelen, sammenlignet med injeksjon i glutealmuskelen. De to initielle intramuskulære deltoidinjeksjonene på 150 mg på dag 1 og 100 mg på dag 8 bidrar til å oppnå terapeutiske konsentrasjoner hurtig. Frigivelsesprofilen og doseringsregimet til Xeplion resulterer i vedvarende terapeutiske konsentrasjoner. Den totale eksponeringen overfor paliperidon etter Xeplion-administrering var dose-proporsjonal over et doseområde på 25-150 mg og mindre enn dose-proporsjonal for  $C_{max}$  for doser som overskrider 50 mg. Det gjennomsnittlige forholdet for steady-state peak:trough ratio for en Xeplion-dose på 100 mg var 1,8 etter gluteal administrering og 2,2 etter deltoid administrering. Gjennomsnittlig tilsynelatende halveringstid av paliperidon etter Xeplion-administrering over doseområdet på 25-150 mg var fra 25-49 dager.

Den absolutte biotilgjengeligheten av paliperidonpalmitat etter Xeplion-administrering er 100 %.

Etter administrering av paliperidonpalmitat interkonverterer (+)- og (-)-enantiomerene til paliperidon og oppnår et AUC (+)- til (-)-ratio på omtrent 1,6-1,8.

Plasmaproteinbindingen av racemisk paliperidon er 74 %.

### Biotransformasjon og eliminering

En uke etter administrering av en enkelt oral dose med 1 mg  $^{14}C$ -paliperidon med umiddelbar frigivelse, ble 59 % av dosen utskilt uendret i urinen, noe som indikerer at paliperidon ikke er utbredt metabolisert i leveren. Ca. 80 % av den administrerte radioaktiviteten ble gjenfunnet i urin og 11 % i avføring. Fire metabolismeveier har blitt identifisert *in vivo*, og ingen av disse utgjorde mer enn 6,5 % av dosen: dealkylering, hydroksylering, dehydrogenering og benzisoksazolspaltning. Selv om *in vitro*-studier antydte en rolle for CYP2D6 og CYP3A4 i metabolismen til paliperidon, er det ikke noe tegn *in vivo* på at disse isozymene spiller en vesentlig rolle i metabolismen til paliperidon.

Farmakokinetiske analyser av populasjonen indikerte ingen detekterbar forskjell i tilsynelatende clearance av paliperidon etter administreringen av oral paliperidon mellom de som har en omfattende metabolisering av CYP-2D6-substrater (raske omsettere ("extensive metabolisers")) og de som metaboliserer i liten grad (langsomme omsettere ("poor metabolisers")) *In vitro*-studier med humane levermikrosomer viste at paliperidon ikke medfører nevneverdig hemming av metabolismen av legemidler som metaboliseres av cytokrom P450-isozymer, inkludert CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP3A5.

*In vitro*-studier har vist at paliperidon er et P-gp-substrat og en svak hemmer av P-gp ved høye konsentrasjoner. Ingen *in vivo*-data er tilgjengelige og den kliniske relevansen er ukjent.

### Langtidsvirkende injeksjoner med paliperidonpalmitat sammenliknet med orale depotformuleringer av paliperidon

Xeplion er designet for å frigi paliperidon over en måneds periode mens den orale paliperidon depotformuleringen administreres daglig. Initieringsregimet for Xeplion (150 mg/100 mg i deltoidmuskelen på dag 1/dag 8) ble designet for å oppnå en rask steady-state konsentrasjon av paliperidon ved behandlingsinitiering uten å bruke oral supplering.

Generelt var initieringsplasmanivåene til Xeplion innenfor eksponeringsområdet som ble observert med 6-12 mg oral paliperidon depotformulering. Bruken av Xeplion-initieringsregimet gjorde det mulig for pasienter å opprettholde samme eksponeringsintervall som med 6-12 mg orale paliperidon depotformuleringer selv på dagene med lavest konsentrasjon før ny dosering (dag 8 og dag 36). På grunn av forskjellen i gjennomsnittlige farmakokinetiske profiler mellom de to legemidlene, bør det utvises forsiktighet når det gjøres en direkte sammenligning av de farmakokinetiske egenskapene.

#### Nedsatt leverfunksjon

Paliperidon metaboliseres ikke nevneverdig i leveren. Xeplion ble ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men det kreves ingen dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. I en studie med oral paliperidon hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh, klasse B) var plasmakonsentrasjoner av fritt paliperidon sammenliknbare med plasmakonsentrasjonen hos friske frivillige. Paliperidon har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Distribusjonen av en enkeltdose oral paliperidon depotformulering på 3 mg ble studert hos forsøkspersoner med ulike grader av nyrefunksjon. Elimineringen av paliperidon ble redusert med redusert estimert kreatininclearance. Total clearance av paliperidon ble redusert hos forsøkspersoner med nedsatt nyrefunksjon med gjennomsnittlig 32 % ved lett ( $\text{CrCl} = 50$  til  $< 80$  ml/min), 64 % ved moderat ( $\text{CrCl} = 30$  til  $< 50$  ml/min) og 71 % ved alvorlig ( $\text{CrCl} = 10$  til  $< 30$  ml/min) nedsatt nyrefunksjon, tilsvarende en gjennomsnittlig økning i eksponeringen ( $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ) på henholdsvis 1,5, 2,6, og 4,8 ganger, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Basert på et begrenset antall observasjoner med Xeplion hos forsøkspersoner med lett nedsatt nyrefunksjon og farmakokinetiske simuleringer, anbefales en redusert dose (se pkt. 4.2).

#### Eldre

Populasjonsfarmakokinetisk analyse viste ingen holdepunkter for aldersrelaterte farmakokinetiske forskjeller.

#### Kroppsmasseindeks (BMI)/kroppsvekt

Farmakokinetiske studier med paliperidonpalmitat har vist noe lavere (10-20 %) plasmakonsentrasjoner av paliperidon hos pasienter som er overvektige eller svært overvektige sammenlignet med normalvektige pasienter (se pkt. 4.2).

#### Rase

Populasjonsfarmakokinetisk analyse av data fra studier med oral paliperidon viste ingen raseforskjeller i farmakokinetikken til paliperidon etter Xeplion-administrering.

#### Kjønn

Det ble ikke observert noen klinisk signifikante forskjeller mellom menn og kvinner.

#### Røykestatus

I følge *in vitro*-studier med humane leverenzymmer, er ikke paliperidon et substrat for CYP1A2. Røyking skal derfor ikke ha noen virkning på farmakokinetikken til paliperidon. Effekt av røyking på farmakokinetikken til paliperidon ble ikke studert med Xeplion. En populasjonsfarmakokinetisk analyse basert på data med orale paliperidon depotformuleringer viste en litt lavere eksponering for paliperidon hos røykere, sammenlignet med ikke-røykere. Det er imidlertid usannsynlig at denne forskjellen har klinisk relevans.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier med gjentatt dosering av av paliperidonpalmitat (formuleringen til bruk én gang i måneden) ved intramuskulær injeksjon og oral administrering av paliperidon hos rotter og hunder viser hovedsakelig farmakologiske effekter, som sedering og effekter på brystkjertler og genitalia forårsaket av prolaktin. Hos dyr som ble behandlet med paliperidonpalmitat ble det observert en inflammatorisk reaksjon ved det intramuskulære injeksjonsstedet. Enkelte tilfeller av abscessdannelse ble observert.

I reproduksjonsstudier med rotter og risperidon, som blir nesten fullstendig metabolisert til paliperidon hos rotter og mennesker, ble det observert bivirkninger på fødselsvekt og overlevelse av avkommet. Ingen embryotoksisitet eller misdannelser ble observert etter intramuskulær administrering av paliperidonpalmitat til drektige rotter opp til høyeste dose (160 mg/kg/dag) som tilsvarer 4,1 ganger eksponeringsnivået i mennesker ved maksimalt anbefalt dose på 150 mg. Ved administrering til drektige dyr har andre dopaminantagonister forårsaket negative effekter på læringsevne og motorisk utvikling hos avkommet.

Paliperidonpalmitat og paliperidon viser ikke genotoksisitet. I karsinogenitetsstudier av oral risperidon til rotter og mus ble det sett økninger av hypofyseadenomer (mus), endokrine pankreasadenomer (rotte) og brystkjerteladenomer (begge arter). Det karsinogene potensialet til intramuskulært injisert paliperidonpalmitat ble vurdert hos rotter. Det var en statistisk signifikant økning i brystkjerteladenokarsinomer hos hunnrotter ved 10, 30 og 60 mg/kg/måned. Hos hannrotter var det en statistisk signifikant økning i brystkjerteladenomer og karsinomer ved 30 og 60 mg/kg/måned, hvilket tilsvarer 1,2 og 2,2 ganger eksponeringsnivået hos mennesker som får den maksimale anbefalte dosen på 150 mg. Disse tumorene kan være relatert til forlenget dopamin D2-antagonisme og hyperprolaktinemi. Relevansen av disse tumorfunnene hos gnagere med hensyn til risiko hos mennesker er ikke kjent.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Polysorbat 20  
Polyetylenglykol 4000  
Sitronsyremonohydrat  
Dinatriumhydrogenfosfat, vannfritt  
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat  
Natriumhydroksid (for pH-justering)  
Vann til injeksjonsvæsker

### 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

### 6.3 Holdbarhet

2 år

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares over 30 °C.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylt sprøyte (syklisk-olefin-kopolymer) med en stempelstopper, "backstop" og sprøytehette (brombutylgummi) med en 22G 1 ½-tommers sikkerhetskanylene (0,72 mm x 38,1 mm) og en 23G 1-tommers sikkerhetskanylene (0,64 mm x 25,4 mm).

Pakningsstørrelser:

Pakken inneholder 1 ferdigfylt sprøyte og 2 kanyler.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. mars 2011

Dato for siste fornyelse: 16. desember 2015

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Xeplion 150 mg og Xeplion 100 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 234 mg paliperidonpalmitat som tilsvarer 150 mg paliperidon.  
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 156 mg paliperidonpalmitat som tilsvarer 100 mg paliperidon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

Suspensjonen er hvit til off-white. Suspensjonen er pH-nøytral (ca. 7,0).

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Xeplion er indisert for vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos voksne pasienter stabilisert med paliperidon eller risperidon.

Xeplion kan brukes uten en foregående stabilisering med oral behandling hos voksne pasienter med schizofreni som tidligere har respondert på oral paliperidon eller risperidon, hvis psykotiske symptomer er milde til moderate og det er behov for langtidsvirkende injeksjonsbehandling.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt initiering av Xeplion er en 150 mg dose på behandlingsdag 1 og 100 mg én uke senere (dag 8), begge administrert i deltoidmuskelen for raskt å oppnå terapeutiske konsentrasjoner (se pkt. 5.2). Den tredje dosen skal administreres én måned etter den andre initieringsdosen. Den anbefalte månedlige vedlikeholdsdosen er 75 mg. Noen pasienter kan ha fordel av lavere eller høyere doser innenfor det anbefalte området på 25 til 150 mg basert på den enkelte pasients toleranse og/eller effektivitet. Overvektige eller svært overvektige pasienter kan kreve doser i det øvre området (se pkt. 5.2). Etter den andre initieringsdosen kan den månedlige vedlikeholdsdosen administreres enten i deltoid- eller glutealmuskelen.

Justering av vedlikeholdsdosen kan gjøres månedlig. Ved dosejusteringer bør de forlengede frigivelses-egenskapene til Xeplion vurderes (se pkt. 5.2), siden det er mulig at den fullstendige virkningen av vedlikeholdsdoser ikke vil være tydelige på flere måneder.

#### *Bytte fra oral depotformulering av paliperidon eller oral risperidon til Xeplion*

Tidligere behandling med oral paliperidon eller oral risperidon kan seponeres ved initieringstidspunktet for behandlingen med Xeplion. Hos noen pasienter kan gradvis seponering være gunstig. Xeplion bør initieres slik som beskrevet i begynnelsen av pkt. 4.2 ovenfor.

#### *Bytte fra langtidsvirkende risperidoninjeksjon til Xeplion*

Når pasienten skal bytte fra langtidsvirkende risperidoninjeksjoner, skal den initielle Xeplion-dosen administreres i stedet for neste planlagte injeksjon. Xeplion skal deretter administreres en gang per måned. Initieringsdoseregimet på én uke (intramuskulær injeksjon på henholdsvis dag 1 og dag 8), slik som beskrevet i pkt. 4.2 ovenfor, er ikke nødvendig.

Pasienter som tidligere er stabilisert på ulike doser langtidsvirkende risperidoninjeksjoner, kan oppnå lignende steady-state-eksponering med paliperidon ved vedlikeholdsbehandling med månedlige Xeplion-doser etter følgende:

**Doser med langtidsvirkende risperidoninjeksjon og Xeplion som er nødvendig for å oppnå en lignende paliperidon-eksponering ved steady-state**

Tidligere langtidsvirkende injeksjonsdose av risperidon	Xeplion-injeksjon
25 mg hver 2. uke	50 mg en gang per måned
37,5 mg hver 2. uke	75 mg en gang per måned
50 mg hver 2. uke	100 mg en gang per måned

Seponering av antipsykotiske legemidler bør utføres i henhold til egnet forskrivningsinformasjon. Hvis behandling med Xeplion seponeres, må det tas hensyn til de forlengede frigivelesesegenskapene. Nødvendigheten av fortsatt behandling med legemidler mot ekstrapyramidale symptomer (EPS) bør reevalueres regelmessig.

Uteblitte doser

*Unngå uteblitte doser*

Det anbefales at den andre initieringsdosen med Xeplion gis én uke etter den første. For å unngå uteblitte doser, kan pasienter få den andre dosen 4 dager før eller etter at det har gått en uke (dag 8). Etter initieringsregimet anbefales det at den tredje og de etterfølgende injeksjonene gis en gang per måned. For å unngå en uteblitt, månedlig dose, kan pasienter få injeksjonen opptil 7 dager før eller etter at det har gått en måned.

Hvis pasienten ikke får den andre Xeplion-injeksjonen til riktig tid (dag  $8 \pm 4$  dager), avhenger den anbefalte reinitieringen av tiden som har gått siden pasientens første injeksjon.

*Den andre initieringsdosen er uteblitt (< 4 uker siden første injeksjon)*

Hvis det har gått mindre enn 4 uker siden den første injeksjonen, bør pasienten få den andre injeksjonen med 100 mg i deltoidmuskelen så snart som mulig. En tredje Xeplion-injeksjon på 75 mg i enten deltoid- eller glutealmuskelen bør administreres 5 uker etter den første injeksjonen (uansett tidspunktet for den andre injeksjonen). Den normale, månedlige syklusen med injeksjon i enten deltoid- eller glutealmuskelen på 25 mg til 150 mg, basert på den enkelte pasients toleranse og/eller effekt, skal deretter følges.

*Den andre initieringsdosen er uteblitt (4-7 uker siden første injeksjon)*

Hvis det har gått 4 til 7 uker siden første injeksjon med Xeplion, gjenoppta doseringen med to injeksjoner på 100 mg på følgende måte:

1. en deltoid-injeksjon så snart som mulig,
2. enda en deltoid-injeksjon én uke senere,
3. gjeninnføring av den normale, månedlige syklusen med injeksjon i enten deltoid- eller glutealmuskelen på 25 mg til 150 mg, basert på den enkelte pasients toleranse og/eller effekt.

*Den andre initieringsdosen er uteblitt (> 7 uker siden første injeksjon)*

Hvis det har gått mer enn 7 uker siden første injeksjon med Xeplion, initier doseringen som beskrevet for den opprinnelige, anbefalte initieringen av Xeplion som nevnt ovenfor.

*Uteblitte månedlige vedlikeholdsdoser (1 måned til 6 uker)*

Etter initiering er den anbefalte injeksjonssyklusen for Xeplion månedlig. Hvis det har gått mindre enn 6 uker siden siste injeksjon, skal den tidligere stabiliserte dosen administreres så snart som mulig, etterfulgt av injeksjoner ved månedlige intervaller.

### *Uteblitte månedlige vedlikeholdsdoser (> 6 uker til 6 måneder)*

Hvis det har gått mer enn 6 uker siden den siste injeksjonen med Xeplion, er anbefalingen som følger:

#### *For pasienter som er stabilisert med doser på 25 til 100 mg*

1. en deltoid-injeksjon så snart som mulig ved samme dose som pasienten tidligere ble stabilisert på
2. enda en deltoid-injeksjon (samme dose) én uke senere (dag 8)
3. gjeninnføring av den normale, månedlige syklusen med injeksjon i enten deltoid- eller glutealmuskelen på 25 mg til 150 mg, basert på den enkelte pasients toleranse og/eller effekt

#### *For pasienter som er stabilisert med 150 mg*

1. en deltoid-injeksjon så snart som mulig med dose på 100 mg
2. enda en deltoid-injeksjon én uke senere (dag 8) av dosen på 100 mg
3. gjeninnføring av den normale syklusen av injeksjoner en gang per måned i enten deltoid- eller glutealmuskelen på 25 mg til 150 mg, basert på den enkelte pasients toleranse og/eller effekt

### *Uteblitte månedlige vedlikeholdsdoser (> 6 måneder)*

Hvis det har gått mer enn 6 måneder siden siste injeksjon med Xeplion, initier doseringen som beskrevet for den opprinnelige anbefalte initieringen av Xeplion som nevnt ovenfor.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Effekt og sikkerhet hos eldre > 65 år har ikke blitt fastslått

Generelt er den anbefalte doseringen av Xeplion for eldre pasienter med normal nyrefunksjon den samme som for yngre voksne pasienter med normal nyrefunksjon. Siden eldre pasienter kan ha nedsatt nyrefunksjon, kan det være nødvendig med dosejustering (se *Nedsatt nyrefunksjon* nedenfor for doseringsanbefalinger hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Xeplion har ikke blitt studert systematisk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). For pasienter med mild nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $\geq 50$  til  $< 80$  ml/min) er anbefalt initiering av Xeplion en dose på 100 mg på behandlingsdag 1 og 75 mg én uke senere, begge administrert i deltoidmuskelen. Den anbefalte månedlige vedlikeholdsdosen er 50 mg, men kan variere fra 25 til 100 mg basert på pasientens toleranse og/eller effekt.

Xeplion anbefales ikke for pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $< 50$  ml/min) (se pkt. 4.4).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Basert på erfaring med oral paliperidon kreves det ingen dosejustering hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Siden paliperidon ikke har blitt studert i pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, anbefales det å utvise forsiktighet på slike pasienter (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Xeplion hos barn og ungdom  $< 18$  år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Xeplion er kun beregnet til intramuskulær bruk. Det skal ikke administreres på annen måte. Det skal injiseres langsomt, dypt inn i deltoid- eller glutealmuskelen. Hver injeksjon bør administreres av helsepersonell. Administreringen bør utføres i én enkelt injeksjon. Dosen bør ikke gis i delte injeksjoner.

Initieringsdosene på dag 1 og dag 8 skal administreres i deltoidmuskelen slik at de terapeutiske konsentrasjonene hurtig kan oppnås (se pkt. 5.2). Etter den andre initieringsdosen kan de månedlige vedlikeholdsdosene administreres enten i deltoid- eller glutealmuskelen. Ved smerter i injeksjonsstedet bør bytte fra gluteal til deltoid (og omvendt) vurderes, hvis ubehaget blir stort for pasienten (se pkt. 4.8). Det anbefales også å bytte mellom venstre og høyre side (se nedenfor).

For instruksjoner vedrørende bruk og håndtering av Xeplion, se pakningsvedlegget (informasjon beregnet på helsepersonell).

#### *Administrasjon i deltoidmuskel*

Den anbefalte kanylestørrelsen for initiell og vedlikeholdsadministrasjon av Xeplion i deltoidmuskelen bestemmes av pasientens vekt. For pasienter  $\geq 90$  kg, anbefales kanylen på 1½ tomme, 22 gauge (38,1 mm x 0,72 mm). For pasienter  $< 90$  kg, anbefales kanylen på 1 tomme, 23 gauge (25,4 mm x 0,64 mm). Deltoid-injeksjoner bør veksle mellom de to deltoidmusklene.

#### *Administrasjon i glutealmuskel*

Den anbefalte kanylestørrelsen for vedlikeholdsadministrasjon av Xeplion i glutealmuskelen er 1½ tomme, 22 gauge (38,1 mm x 0,72 mm). Administrasjonen skal gjøres i den øvre, ytre kvadranten av glutealområdet. Gluteal-injeksjoner bør veksle mellom de to glutealmusklene.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor risperidon eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Bruk hos pasienter i akutt agitert eller alvorlig psykotisk tilstand

Xeplion bør ikke brukes til behandling av akutt agiterede eller alvorlig psykotiske tilstander når en umiddelbar symptomkontroll kreves.

#### QT-intervall

Det bør utvises forsiktighet når paliperidon forskrives til pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom eller en familiær QT-forlengelse, samt ved samtidig bruk av andre legemidler som anses å forlenge QT-intervallet.

#### Nevroleptisk malignt syndrom

Nevroleptisk malignt syndrom (NMS), som karakteriseres av hypertermi, muskelstivhet, autonom ustabilitet, endret bevissthet og økte serumkreatinfosfokinaseaktiviteter, har blitt rapportert ved bruk av paliperidon. Andre kliniske tegn kan inkludere myoglobinuri (rhabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Hvis en pasient utvikler tegn på eller symptomer som indikerer NMS, skal bruken av paliperidon opphøre.

#### Tardiv dyskinesi

Legemidler med antagonistisk effekt på dopaminreseptorer har blitt forbundet med induksjon av tardiv dyskinesi, som er karakterisert ved rytmiske, ufrivillige bevegelser, først og fremst av tungen og/eller ansiktet. Hvis det oppstår tegn på eller symptomer på tardiv dyskinesi, bør sepoering av alle antipsykotika, inkludert paliperidon, vurderes.

#### Leukopeni, nøyтроpeni og agranulocytose

Tilfeller av leukopeni, nøyтроpeni og agranulocytose er rapportert med Xeplion. Agranulocytose er rapportert svært sjelden ( $< 1/10\ 000$  pasienter) etter markedsføring. Pasienter med en anamnese med



klinisk signifikant lavt antall hvite blodceller (WBC) eller legemiddelindusert leukopeni/nøytropeni bør overvåkes de første behandlingsmånedene, og seponering av Xeplion bør vurderes ved første tegn på klinisk signifikant fall i WBC i fravær av andre årsaksfaktorer. Pasienter med klinisk signifikant nøytropeni bør overvåkes nøye for feber og andre symptomer eller tegn på infeksjon og behandles raskt dersom slike symptomer eller tegn oppstår. Pasienter med alvorlig nøytropeni (absolutt nøytrofiltall  $< 1 \times 10^9/l$ ) bør seponere Xeplion og få oppfølging av WBC til bedring inntre.

### Hypersensitivitetsreaksjoner

Det er etter markedsføring rapportert om sjeldne tilfeller av anafylaktiske reaksjoner hos pasienter som tidligere har tolerert oralt risperidon eller oralt paliperidon (se pkt. 4.1 og 4.8).

Hvis hypersensitivitetsreaksjoner oppstår, skal Xeplion seponeres; initér generelle, klinisk egnede, støttetiltak og overvåk pasienten til tegn og symptomer bedres (se pkt. 4.3 og 4.8).

### Hyperglykemi og diabetes mellitus

Hyperglykemi, diabetes mellitus og forverring av underliggende diabetes, inkludert diabeteskoma og ketoacidose, er rapportert ved behandling med paliperidon. God klinisk oppfølging anbefales i samsvar med retningslinjer for antipsykotika. Pasienter som behandles med Xeplion bør overvåkes for symptomer på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet), og pasienter med diabetes mellitus bør overvåkes regelmessig for forverring av glukosekontroll.

### Vektøkning

Signifikant vektøkning er rapportert ved bruk av Xeplion. Vekten bør sjekkes regelmessig.

### Bruk hos pasienter med prolaktinavhengige tumorer

Cellekulturstudier indikerer at cellevekst i humane brysttumorer kan stimuleres av prolaktin. Forsiktighet anbefales for pasienter med relevant medisinsk anamnese/historie selv om kliniske og epidemiologiske studier ennå ikke har vist noen klar sammenheng med administrasjon av antipsykotika. Paliperidon bør brukes med forsiktighet hos pasienter med en tumor som kan være prolaktinavhengig.

### Ortostatisk hypotensjon

Paliperidon kan innføre ortostatisk hypotensjon på noen pasienter, grunnet den alfablokkerende aktiviteten.

Basert på samlede data fra tre placebo-kontrollerte, 6-ukers undersøkelser med faste doser av orale depottabletter med paliperidon (3, 6, 9 og 12 mg) ble ortostatisk hypotensjon rapportert av 2,5 % av forsøkspersonene som ble behandlet med paliperidon, sammenlignet med 0,8 % av forsøkspersonene som ble behandlet med placebo. Xeplion bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom (f.eks. hjertesvikt, hjerteinfarkt eller iskemi, ledningsabnormaliteter), cerebrovaskulær sykdom eller tilstander som predisponerer pasienten for hypotensjon (f.eks. dehydrering og hypovolemi).

### Krampeanfall

Xeplion bør brukes med forsiktighet hos pasienter med krampeanfall i anamnesen eller andre tilstander som potensielt senker krampeterskelen.

### Nedsatt nyrefunksjon

Plasmakonsentrasjonen til paliperidon er økt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og derfor anbefales dosejustering hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Xeplion anbefales ikke hos

pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Nedsatt leverfunksjon

Det er ingen tilgjengelige data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Det anbefales å utvise forsiktighet hvis paliperidon brukes hos slike pasienter.

### Eldre pasienter med demens

Xeplion er ikke studert hos eldre pasienter med demens. Xeplion bør brukes med forsiktighet hos eldre pasienter med demens og risikofaktorer for slag.

Erfaringen fra risperidon som nevnt nedenfor betraktes som gjeldende også for paliperidon.

### *Samlet dødelighet*

I en metaanalyse av 17 kontrollerte kliniske studier, hadde eldre pasienter med demens som ble behandlet med andre atypiske antipsykotika, inkludert risperidon, aripiprazol, olanzapin og quetiapin en økt risiko for dødelighet sammenlignet med placebo. Blant de som ble behandlet med risperidon var dødeligheten 4 % sammenlignet med 3,1 % for placebo.

### *Cerebrovaskulære bivirkninger*

Omtrent en 3-doblet økt risiko for cerebrovaskulære bivirkninger har blitt sett i randomiserte, placebo-kontrollerte kliniske studier i demenspopulasjonen med noen atypiske antipsykotika, inkludert risperidon, aripiprazol og olanzapin. Mekanismen for denne økte risikoen er ikke kjent.

### Parkinsons sykdom og demens med Lewy-legemer

Leger bør avveie risiko mot nytte ved forskrivning av Xeplion til pasienter med Parkinsons sykdom eller demens med Lewy-legemer (DLB), siden begge gruppene kan ha økt risiko for nevroleptisk malignt syndrom, samt at de har økt følsomhet overfor antipsykotika. Manifestering av denne økte sensitiviteten kan vise seg som forvirring, redusert årvåkenhet, postural ustabilitet med hyppige fall i tillegg til ekstrapyramidale symptomer.

### Priapisme

Antipsykotika (inkluder risperidon) med alfaadrenergiske blokkeringseffekter har blitt rapportert å indusere priapisme. Under overvåking etter markedsføring har priapisme også blitt rapportert med oral paliperidon, som er den aktive metabolitten til risperidon. Pasienter skal rådes til å søke øyeblikkelig medisinsk tilsyn i tilfelle priapisme ikke har opphørt innen 4 timer.

### Regulering av kroppstemperatur

Antipsykotika har vært forbundet med forstyrrelse av kroppens evne til å redusere kjernetemperaturen. Forsiktighet anbefales når Xeplion forskrives til pasienter som forventes å komme i situasjoner som kan bidra til økt kjernetemperatur, for eksempel anstrengende trening, utsettelse for ekstrem varme, samtidig behandling med antikolinerg aktivitet eller å bli utsatt for dehydrering.

### Venøs tromboemboli

Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) er rapportert ved bruk av antipsykotiske legemidler. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervede risikofaktorer for VTE bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med Xeplion, og forebyggende tiltak iverksettes.

### Antiemetisk effekt

I prekliniske studier med paliperidon er det observert en antiemetisk effekt. Denne effekten kan, hvis den oppstår hos mennesker, maskere tegnene og symptomene på overdosering av enkelte legemidler eller på tilstander som intestinal obstruksjon, Reyes syndrom og hjernetumor.

### Administrasjon

Det må utvises forsiktighet for å unngå utilsiktet injeksjon av Xeplion i et blodkar.

### Perioperativt atonisk irissyndrom

Perioperativt atonisk irissyndrom (IFIS) er observert under kataraktkirurgi hos pasienter behandlet med legemidler med alfa1a-adrenerge antagonistiske effekter, som Xeplion (se pkt. 4.8).

IFIS kan øke faren for komplikasjoner i øyet under og etter operasjonen. Den opererende oftamologen må underrettes om nåværende eller tidligere bruk av legemidler med alfa1a-adrenerge antagonistiske effekter før operasjonen. Den potensielle fordelen ved å stoppe den alfa1-blokkerende behandlingen før en kataraktoperasjon er ikke fastslått og må veies opp mot risikoen ved å stoppe den antipsykotiske behandlingen.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Forsiktighet anbefales ved forskrivning av Xeplion sammen med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, f.eks. klasse IA antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid) og klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol), noen antihistaminer, andre antipsykotika og noen antimalariamidler (f.eks. meflokin). Denne listen er veiledende og ikke fullstendig.

### Xeplions potensiale til å påvirke andre legemidler

Paliperidon forventes ikke å forårsake klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner med legemidler som metaboliseres av cytokrom P-450-isozymer.

På grunn av virkningene som paliperidon har på sentralnervesystemet (CNS) (se pkt. 4.8), bør Xeplion brukes med forsiktighet i kombinasjon med andre sentralvirkende legemidler, f.eks. anxiolytika, de fleste antipsykotika, hypnotika, opiater osv. eller alkohol.

Paliperidon kan antagonisere virkningen av levodopa og andre dopaminagonister. Hvis denne kombinasjonen anses som nødvendig, spesielt i slutfasen av Parkinsons sykdom, skal laveste effektive dose av hver behandling forskrives.

På grunn av potensialet for å indusere ortostatisk hypotensjon (se pkt. 4.4), kan det observeres enda en virkning når Xeplion administreres med andre legemidler som har dette potensialet, f.eks. andre antipsykotika, trisykliske antidepressiva.

Forsiktighet anbefales hvis paliperidon kombineres med andre legemidler som er kjent for å senke krampeterskelen (f.eks. fenotiaziner eller butyrofenoner, trisykliske antidepressiva eller SSRI-er, tramadol, meflokin osv.).

Samtidig oral administrering av paliperidon depottabletter ved steady-state (12 mg én gang daglig) og valproatnatrium depottabletter (500 mg til 2000 mg én gang daglig) påvirker ikke de farmakokinetiske egenskapene til valproat.

En interaksjonsstudie med Xeplion og litium har ikke blitt gjennomført, men en farmakokinetisk interaksjon vil sannsynligvis ikke forekomme.

## Andre legemidlers potensiale til å påvirke Xeplion

*In vitro*-studier indikerer at CYP2D6 og CYP3A4 kan være minimalt involvert i metabolismen av paliperidon, men det er ingen indikasjoner verken *in vitro* eller *in vivo* på at disse isozymene spiller en betydelig rolle i metabolismen til paliperidon. Samtidig administrering av oral paliperidon med paroksetin, en potensiell CYP2D6-hemmer, viste ingen klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken til paliperidon.

Samtidig oral administrering av paliperidon depottabletter én gang daglig og karbamazepin 200 mg to ganger daglig, forårsaket en reduksjon på ca. 37 % i gjennomsnittlig steady-state  $C_{max}$  og AUC av paliperidon. Denne reduksjonen forårsakes i betydelig grad av en 35 % økning i renal clearance av paliperidon, sannsynligvis som et resultat at karbamazepin induserer renal-P-gp. En mindre reduksjon i mengden virkestoff som utskilles uendret i urinen antyder at det var liten virkning på CYP-metabolismen eller biotilgjengeligheten til paliperidon ved samtidig administrering av karbamazepin. Større reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av paliperidon kan forekomme med høyere doser av karbamazepin. Ved initiering av karbamazepin skal Xeplion-dosen reevalueres og økes ved behov. Ved seponering av karbamazepin derimot, skal Xeplion-dosen reevalueres og så reduseres hvis nødvendig.

Samtidig oral administrering av en enkeltdose paliperidon depottablett på 12 mg og valproatnatrium depotformulering (to 500 mg tabletter én gang daglig) resulterte i en økning på omtrent 50 % i  $C_{max}$  og AUC for paliperidon, sannsynligvis et resultat av økt oral absorpsjon. Siden ingen virkning på systemisk clearance ble observert, vil en klinisk signifikant interaksjon ikke forventes mellom valproatnatrium depottabletter og intramuskulær injeksjon av Xeplion. Denne interaksjonen har ikke blitt studert med Xeplion.

## Samtidig bruk av Xeplion med risperidon eller med oral paliperidon

Da paliperidon er risperidons viktigste aktive metabolitt, bør det utvises forsiktighet når Xeplion administreres samtidig med risperidon eller med oral paliperidon over lengre tid. Sikkerhetsdata som omfatter samtidig bruk av Xeplion og andre antipsykotika, er begrensede.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det er ingen tilgjengelige data fra bruk av paliperidon under graviditet. Intramuskulært injisert paliperidonpalmitat og oralt administrert paliperidon var ikke teratogent i dyrestudier, men andre typer reproduksjonstoksisitet ble observert (se pkt. 5.3). Nyfødte eksponert for paliperidon i løpet av tredje trimester av svangerskapet har risiko for å få bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, åndenød eller problemer med mattilførsel. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye. Xeplion bør ikke brukes under graviditet, med mindre det er helt nødvendig.

### Amming

Paliperidon skilles ut i morsmelk hos mennesker i så stor grad at effekter på spedbarn som ammes er sannsynlig hvis det administreres terapeutiske doser til ammende kvinner. Xeplion bør ikke brukes under amming.

### Fertilitet

Det ble ikke observert noen relevante effekter i de prekliniske studiene.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Paliperidon kan ha liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og betjene maskiner på grunn av mulige effekter på nervesystemet og synet, slik som sedasjon, somnolens, synkope, uskarpt syn (se pkt. 4.8). Derfor bør det anbefales at pasienter ikke kjører eller betjener maskiner inntil den individuelle reaksjonen på Xeplion-behandling er kjent.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som ble hyppigst rapportert i kliniske studier var insomni, hodepine, angst, øvre luftveisinfeksjon, reaksjon på injeksjonsstedet, parkinsonisme, vektøkning, akatisi, agitasjon, sløvhets/søvnighet, kvalme, forstoppelse, svimmelhet, smerter i muskler og skjelett, takykardi, tremor, abdominalsmerter, oppkast, diaré, tretthet og dystoni. Av disse syntes akatisi og sløvhets/søvnighet å være doserelaterte.

##### Tabell med liste over bivirkninger

Nedenfor oppgis alle bivirkninger som ble rapportert med paliperidon etter frekvenskategori anslått fra kliniske studier med paliperidonpalmitat. Følgende termer og frekvens anvendes: *svært vanlige* ( $\geq 1/10$ ), *vanlige* ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), *mindre vanlige* ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), *sjeldne* ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), *svært sjeldne* ( $< 1/10\ 000$ ) og *ikke kjent* (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Bivirkninger				
	Hyppighet				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent <sup>a</sup>
<b>Infeksjoner og parasittære sykdommer</b>		infeksjon i øvre luftveier, urinveisinfeksjon, influensa	pneumoni, bronkitt, luftveisinfeksjon, sinusitt, cystitt, øreinfeksjon, tonsillitt, onykomykose, celulitt	øyeinfeksjon, acarodermatitt, subkutan abcess	
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>			redusert antall hvite blodceller, trombocytopeni, anemi	nøytropeni, økt eosinofiltall	agranulocytose
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>			overfølsomhet		anafylaktisk reaksjon
<b>Endokrine sykdommer</b>		hyperprolaktinemi <sup>b</sup>		utilstrekkelig sekresjon av antidiuretisk hormon, glukose i urinen	
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>		hyperglykemi, vektøkning, vekttap, nedsatt appetitt	diabetes mellitus <sup>d</sup> , hyperinsulinemi, økt appetitt, anoreksi, økt nivå av triglyserider i blodet, økt nivå av serumkolesterol	diabetisk ketoacidose, hypoglykemi, polydipsi	vannforgiftning
<b>Psykiatriske lidelser</b>	insomni <sup>c</sup>	agitasjon, depresjon, angst	søvnforstyrrelse, mani, redusert libido, nervøsitet, mareritt	forvirrings-tilstand, avstumpet affekt, anorgasmi	

<b>Nevrologiske sykdommer</b>		parkinsonisme <sup>c</sup> , akatisi <sup>c</sup> , sløvhets/ søvnighet, dystoni <sup>c</sup> , svimmelhet, dyskinesi <sup>c</sup> , tremor, hodepine	tardiv dyskinesi, synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, postural svimmelhet, oppmerksomhetsforstyrrelse, dysartri, dysgeusi, hypestesi, parestesi	nevroleptisk malignt syndrom, cerebral iskemi, manglende respons på stimuli, tap av bevissthet, redusert bevissthetsnivå, konvulsjon <sup>e</sup> , balanseforstyrrelse, koordinasjonsforstyrrelse	diabeteskoma, hodeskjelving
<b>Øyesykdommer</b>			tåkesyn, konjunktivitt, tørre øyne	glaukom, forstyrrelse av øyebevegelser, øyerulling, fotofobi, økt tåreproduksjon, okulær hyperemi	atonisk irissyndrom (perioperativt)
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>			vertigo, tinnitus, øresmerter		
<b>Hjertesykdommer</b>		takykardi	atrioventrikulær blokk, ledningsforstyrrelser, QT-forlengelse i EKG, postural ortostatisk takykardisyndrom, bradykardi, abnormal EKG, palpitasjoner	atrieflimmer, sinusarytmi	
<b>Karsykdommer</b>		hypertensjon	hypotensjon, ortostatisk hypotensjon	venetrombose, rødming	lungeemboli, iskemi
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>		hoste, nesetetthet	dyspné, tette luftveier, hvesing, faryngolaryngeale smerter, epistakse	søvnapnésyndrom, tette lunger, ralling	hyperventilering, aspirasjons-pneumoni, dysfoni
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>		abdominal smerter, oppkast, kvalme, forstoppelse, diaré, dyspepsi, tannverk	abdominalt ubehag, gastroenteritt, dysfagi, munntørrehet, flatulens	pankreatitt, hoven tunge, fekal inkontinens, fekalom, cheilitt	tarmobstruksjon, ileus
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>		økte transaminaser	økt gamma-glutamyltransferase, økte leverenzymmer		gulsott
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>			urtikaria, pruritus, utslett, alopeci, eksem, tørr hud, erytem, akne	legemiddelindusert erupsjon, hyperkratose, flass	angioødem, hudmisfarging, seboreisk eksem
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>		smerter i muskler og skjelett, ryggsmerte, artralgi	økt kreatinfosfokinase i blod, muskelspasm, leddstivhet, muskelsvakhet, nakkesmerter	rabdomyolyse, leddhevelse	unormal kroppsholdning
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>			urininkontinens, pollakiuri, dysuri	urinretensjon	
<b>Graviditet, puerperale og perinatale lidelser</b>					legemiddelabstinenssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)

<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>		amenoré, galaktoré	erekttil dysfunksjon, ejakulasjonsforstyrrelse, menstruasjonsforstyrrelse <sup>e</sup> , gynekomasti, seksuell dysfunksjon, smerter i brystene	ubehag i brystene, forstørrelse av brystkjertler, brystforstørrelse, vaginal utflod	priapisme
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>		feber, asteni, tretthet, reaksjon på injeksjonsstedet	ansiktsødem, ødem <sup>e</sup> , økt kroppstemperatur, unormalt ganglag, brystmerter, ubehag i brystet, sykdomsfølelse, indurasjon	hypotermi, frysninger, tørste, legemiddel-abstinenssyndrom, abcess på injeksjonsstedet, cellulitt på injeksjonsstedet, cyste på injeksjonsstedet, hematom på injeksjonsstedet	redusert kroppstemperatur, nekrose på injeksjonsstedet, sår på injeksjonsstedet
<b>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</b>			fall		

<sup>a</sup> Frekvensen av disse bivirkningene er betegnet som «ikke kjent» fordi de ikke ble observert i kliniske studier med paliperidonpalmitat. De kom enten fra spontanrapporter etter markedsføring og frekvensen kan ikke bestemmes, eller de kom fra kliniske studiedata for risperidon (enhver formulering) eller oral paliperidon.

<sup>b</sup> Se «Hyperprolaktinemi» nedenfor.

<sup>c</sup> Se «Ekstrapyramidale symptomer» nedenfor.

<sup>d</sup> I placebokontrollerte studier ble diabetes mellitus rapportert hos 0,32 % av de Xeplion-behandlede forsøkspersonene sammenlignet med 0,39 % i placebogruppen. Total forekomst i alle kliniske studier var 0,65 % hos alle paliperidonpalmitat-behandlede forsøkspersoner.

<sup>e</sup> **Insomni inkluderer:** innledende insomni, intermediær insomni. **Kramper inkluderer:** grand mal-kramper, **Ødem inkluderer:** generalisert ødem, perifert ødem, pitting ødem, **Menstruasjonsforstyrrelser inkluderer:** forsinket menstruasjon, uregelmessig menstruasjon, oligomenoré.

### Bivirkninger registrert med risperidonformuleringer

Paliperidon er den aktive metabolitten til risperidon, og derfor er bivirkningsprofilene til disse forbindelsene (inkludert orale og injiserbare formuleringer) relevante for hverandre.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Anafylaktisk reaksjon*

Sjeldne tilfeller av anafylaktiske reaksjoner etter injeksjon med Xeplion er rapportert etter markedsføring hos pasienter som tidligere har tolerert oral risperidon eller oral paliperidon (se pkt. 4.4).

#### *Reaksjoner på injeksjonsstedet*

Den vanligst rapporterte bivirkningen på injeksjonsstedet var smerte. Flertallet av disse reaksjonene ble rapportert å være av lett til moderat alvorlighetsgrad. Evalueringer av forsøkspersonenes smerte på injeksjonsstedet, basert på en visuell analog skala, hadde en tendens til å minske i frekvens og intensitet over tid i alle fase 2- og 3-studiene med Xeplion. Injeksjoner i deltoidmuskelen ble oppfattet som litt mer smertefulle enn tilsvarende glutealinjeksjoner. Andre reaksjoner på injeksjonsstedet var for det meste milde i intensitet og inkluderte hardhet (vanlig), pruritus (mindre vanlig) og noduli (sjeldne).

#### *Ekstrapyramidale symptomer (EPS)*

EPS inkluderte en samlet analyse av følgende betegnelser: parkinsonisme (inkludert hypersekresjon av spytt, muskel- og skjelettstivhet, parkinsonisme, sikling, tannhjulsrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskeansikt, muskelstivhet, akinesi, nakkestivhet, muskelrigiditet, parkinson-gange, unormal glabellar refleks og parkinson-hviletremor), akatisi (inkludert akatisi, rastløshet, hyperkinesi og «restless leg»-syndrom), dyskinesi (dyskinesi, muskelrykninger, koreoatetose, atetose og myoklonus), dystoni (inkludert dystoni, hypertoni, torticollis, ufrivillige muskelkontraksjoner, muskelkontraktur, bleofarospasme, okulogyre kriser, paralyse av tungen, ansiktspasmer, laryngospasmer, myotoni, opistotonus, orofaryngeale spasmer, pleurotonus, tungespasmer og trismus) og tremor. Det gjøres oppmerksom på at et bredt spektrum av symptomer, som ikke nødvendigvis har ekstrapyramidalt opphav, er inkludert.

#### *Vektøkning*

I den 13. uken av studien med 150 mg initieringsdosering, viste andelen forsøkspersoner med en unormal vektøkning på  $\geq 7\%$  en doserelatert trend, med en frekvens på 5 % i placebogruppen sammenlignet med verdier på 6 %, 8 % og 13 % i Xeplion-grupper på henholdsvis 25 mg, 100 mg og 150 mg.

I løpet av uke 33 i den åpne overførings-/vedlikeholdsperioden i langtidsstudien på forebyggelse av tilbakefall, oppfylte 12 % av de Xeplion-behandlede forsøkspersonene dette kriteriet (vektøkning på  $\geq 7\%$  fra den dobbeltblinde fasen til endepunktet). Gjennomsnittlig (SD) vektendring fra baseline i åpen fase var +0,7 (4,79) kg.

#### *Hyperprolaktinemi*

I kliniske studier ble middels økninger i serumprolaktin observert hos forsøkspersoner av begge kjønn som mottok Xeplion. Bivirkninger som kan indikere en økning i prolaktinnivået (f.eks. amenoré, galaktoré, menstruasjonsforstyrrelser, gynekomasti) ble rapportert hos totalt  $< 1\%$  av forsøkspersonene.

#### Klasseeffekter

QT-forlengelse, ventrikulære arrytmier (ventrikkelflimmer, ventrikkeltakykardi), plutselig, uforklarlig død, hjertestans og Torsade de pointes kan oppstå med antipsykotika.

Tilfeller av venøs tromboemboli, inkludert tilfeller av lungeemboli og tilfeller av dyp venetrombose, har blitt rapportert med antipsykotika (frekvens ikke kjent).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Generelt er forventede tegn og symptomer de som skyldes en forsterkning av paliperidons kjente farmakologiske virkninger, bl.a. døsighet og sedasjon, takykardi og hypotensjon, QT-forlengelse og ekstrapyramidale symptomer. Torsade de pointes og ventrikkelflimmer har blitt rapportert hos en pasient ved overdosering med oral paliperidon. I tilfelle av akutt overdose bør muligheten for involvering av flere legemidler vurderes.

### Behandling

Det må tas hensyn til den forlengede frigivelsen av legemidlet og den lange elimineringshalveringstiden av paliperidon ved vurdering av behandlingsbehov og rehabilitering. Det



finnes ikke noen spesifikk motgift for paliperidon. Det skal benyttes generelle støttetiltak. Etabler og oppretthold frie luftveier og sikre tilstrekkelig oksygenering og ventilering.

Kardiovaskulær overvåkning bør påbegynnes umiddelbart og bør inkludere kontinuerlig elektrokardiografisk overvåkning med tanke på mulige arrytmier. Hypotensjon og sirkulasjonssvikt skal behandles med passende tiltak, som intravenøs væske og/eller sympatomimetika. I tilfelle av alvorlige ekstrapyramidale symptomer skal antikolinerge midler administreres. Nøye tilsyn og overvåkning skal fortsette inntil pasienten er rehabilitert.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, andre antipsykotika, ATC-kode: N05AX13

Xeplion inneholder en racemisk blanding av (+)- og (-)-paliperidon.

#### Virkningsmekanisme

Paliperidon blokkerer selektivt monoaminoeffekter og har andre farmakologiske egenskaper enn tradisjonelle nevroleptika. Paliperidon binder sterkt til serotonerge 5-HT<sub>2</sub>- og dopaminerge D<sub>2</sub>-reseptorer. Paliperidon blokkerer også alfa 1-adrenerge reseptorer og i litt mindre grad, H<sub>1</sub>-histaminerge og alfa-2-adrenerge reseptorer. Den farmakologiske aktiviteten til (+)- og (-)-enantiomerene til paliperidon er kvalitativt og kvantitativt like.

Paliperidon binder ikke til kolinerge reseptorer. Selv om paliperidon er en sterk D<sub>2</sub>-antagonist, som antas å lette de positive symptomene på schizofreni, forårsaker den mindre katalepsi og reduserer motorfunksjonene i mindre grad enn tradisjonelle nevroleptika. Dominerende sentral serotoninantagonisme kan redusere tendensen som paliperidon har til å forårsake ekstrapyramidale bivirkninger.

#### Klinisk effekt

##### *Akutt behandling av schizofreni*

Effekten av Xeplion i den akutte behandlingen av schizofreni ble etablert i fire korttids (en 9-ukers og tre 13-ukers) dobbeltblinde, randomiserte, placebokontrollerte studier med fast dose hos voksne innlagte pasienter med akutt tilbakefall som oppfylte DSM-IV-kriteriene for schizofreni. De faste dosene av Xeplion i disse studiene ble gitt på dag 1, 8 og 36 i studien over 9 uker, og i tillegg på dag 64 i studiene over 13 uker. Ingen ekstra oral antipsykotisk supplering var nødvendig i løpet av den akutte behandlingen av schizofreni med Xeplion. Det primære endepunktet for effekt ble definert som en reduksjon i totalskår på PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), slik som vist i tabellen nedenfor. PANSS er et validert skåringsverktøy som er sammensatt av fem faktorer for å evaluere positive symptomer, negative symptomer, uorganiserte tanker, ukontrollert fiendtlighet/opprørthet og angst/depresjon. Funksjonen ble evaluert ved bruk av PSP-skalaen (Personal and Social Performance Scale). PSP er en validert klinisk rangert skala som måler personlig og sosial funksjon i fire domener: Sosialt nyttige aktiviteter (arbeid og studie), personlige og sosiale relasjoner, evne til å ta vare på seg selv og forstyrrende og aggressiv atferd.

I en 13-ukers studie (n=636) ved sammenligning av tre faste doser av Xeplion (initial deltoidinjeksjon på 150 mg etterfulgt av 3 gluteale eller deltoide doser på enten 25 mg/4 uker, 100 mg/4 uker eller 150 mg/4 uker) med placebo, var alle tre dosene av Xeplion overlegne i forhold til placebo med hensyn til å forbedre den totale PANSS-skåren. I denne studien viste både behandlingsgruppen på 100 mg/4 uker og 150 mg /4 uker, men ikke behandlingsgruppen på 25 mg/4 uker, statistisk overlegenhet overfor placebo med hensyn til PSP-skår. Disse resultatene underbygger effekt under hele behandlingsvarigheten og forbedringen i PANSS og ble observert så tidlig som dag 4 med signifikant forskjell fra placebo i 25 mg og 150 mg Xeplion-gruppene innen dag 8.

Resultatene av de andre studiene ga statistisk signifikante resultater i favør av Xeplion, unntatt 50 mg-dosen i én studie (se tabellen nedenfor).

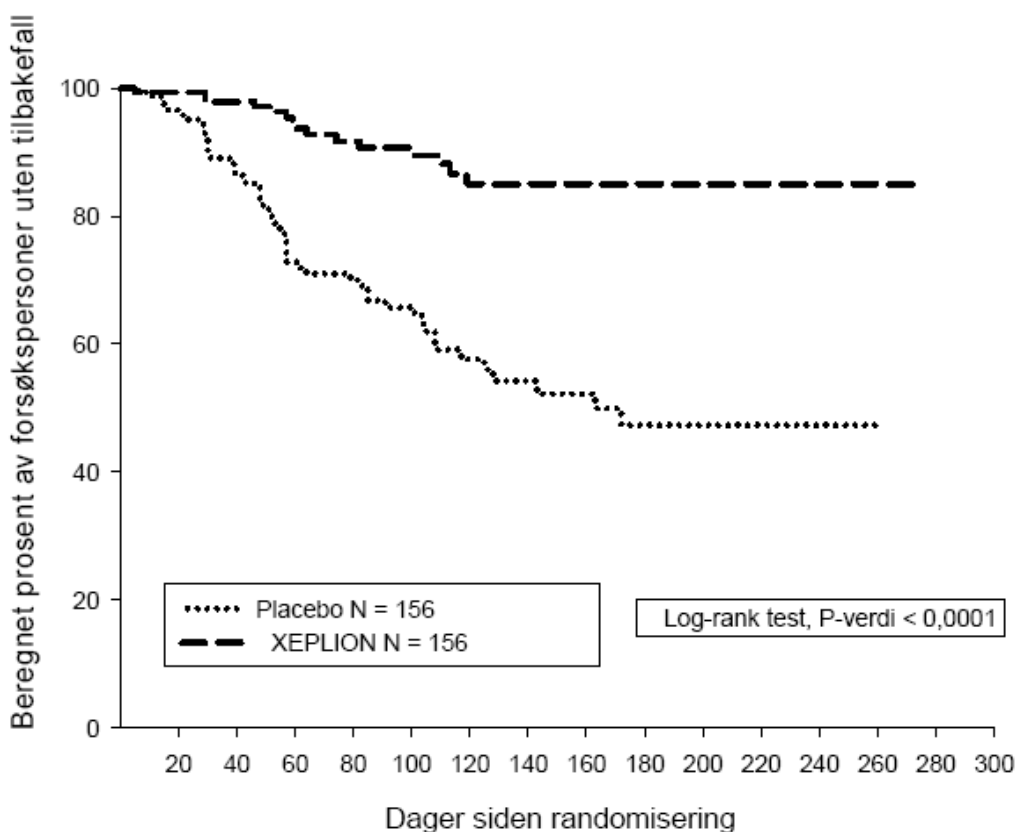
Totalskår på PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) for schizofreni - Endring fra baseline til endepunkt - LOCF for studiene R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 og R092670-PSY-3007: Primæreffekt analysesett					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Gjennomsnitt ved baseline (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Gjennomsnittlig endring (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P-verdi (vs. placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
<b>R092670-PSY-3003</b>	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Gjennomsnitt ved baseline(SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Gjennomsnittlig endring (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P-verdi (vs. placebo)	--		0,193	0,019	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Gjennomsnitt ved baseline (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Gjennomsnittlig endring (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
P-verdi (vs. placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
<b>R092670-SCH-201</b>	n=66		n=63	n=68	
Gjennomsnitt ved baseline (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Gjennomsnittlig endring (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
P-verdi (vs. placebo)	--		0,001	< 0,0001	

\* For studien R092670-PSY-3007 ble en initieringsdose på 150 mg gitt til alle forsøkspersoner i Xeplion-behandlingsgrupper på dag 1, etterfulgt av den tilordnede dosen etterpå.

Merk: Negativ endring i skår indikerer forbedring.

#### *Opprettholdelse av symptomkontroll og forsinkelse av tilbakefall av schizofreni*

Effekten av Xeplion for å opprettholde symptomatisk kontroll og forsinke tilbakefall av schizofreni ble fastslått i en langsiktig dobbeltblind, placebokontrollert studie med fleksibel dose som omfattet 849 voksne (ikke eldre) forsøkspersoner som oppfylte DSM-IV-kriteriene for schizofreni. Denne studien inkluderte en 33-ukers åpen akutt behandlings- og stabiliseringsfase, en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase for å observere tilbakefall, samt en 52-ukers åpen forlengelsesperiode. I denne studien med doser av Xeplion på 25, 50, 75 og 100 mg administrert en gang per måned, var 75 mg dose kun tillatt i den 52-ukers åpne forlengelsen. Forsøkspersonene mottok initielt fleksible doser (25-100 mg) Xeplion i løpet av en 9-ukers overføringsperiode, etterfulgt av en 24-ukers vedlikeholdsperiode, der forsøkspersonene måtte ha en PANSS-skår på  $\leq 75$ . Doseringsjusteringer var kun tillatt i løpet av de første 12 ukene av vedlikeholdsperioden. Totalt 410 stabiliserte pasienter ble randomisert til enten Xeplion (gjennomsnittlig varighet 171 dager [verdiområde 1 dag til 407 dager]) eller til placebo (gjennomsnittlig varighet 105 dager [varierende fra 8 dager til 441 dager]) inntil de opplevde et tilbakefall av schizofrenisymptomer i den dobbeltblinde fasen med variabel lengde. Studien ble stoppet tidlig på grunn av effektårsaker, da en signifikant lengre tid før tilbakefall ( $p < 0,0001$ , figur 1) ble sett i pasienter som ble behandlet med Xeplion, sammenlignet med placebo (hazard ratio = 4,32; 95 % CI: 2,4-7,7).



Figur 1: Kaplan-Meier-tidsplott for tilbakefall – midlertidig analyse (Interim analyse av Intent-to-Treat)

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xeplion i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen til schizofreni (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon og distribusjon

Paliperidonpalmitat er palmitatester-prodruget av paliperidon. På grunn av den ekstremt lave vannløseligheten, oppløses paliperidonpalmitat langsomt etter intramuskulær injeksjon før det hydrolyseres til paliperidon og absorberes i den systemiske sirkulasjonen. Etter en enkelt intramuskulær dose øker plasmakonsentrasjonene av paliperidon gradvis før maksimale plasmakonsentrasjoner oppnås (median  $T_{max}$ ) etter 13 dager. Frigivelsen av virkestoffet starter så tidlig som dag 1 og varer i minst 4 måneder.

Gjennomsnittlig ble en 28 % høyere  $C_{max}$  observert etter intramuskulær injeksjon av enkeltdoser (25-150 mg) i deltoide muskelen, sammenlignet med injeksjon i glutealmuskelen. De to initielle intramuskulære deltoidinjeksjonene på 150 mg på dag 1 og 100 mg på dag 8 bidrar til å oppnå terapeutiske konsentrasjoner hurtig. Frigivelsesprofilen og doseringsregimet til Xeplion resulterer i vedvarende terapeutiske konsentrasjoner. Den totale eksponeringen overfor paliperidon etter Xeplion-administrering var dose-proporsjonal over et doseområde på 25-150 mg og mindre enn dose-proporsjonal for  $C_{max}$  for doser som overskrider 50 mg. Det gjennomsnittlige forholdet for steady-state peak:trough ratio for en Xeplion-dose på 100 mg var 1,8 etter gluteal administrering og 2,2 etter deltoide administrering. Gjennomsnittlig tilsynelatende halveringstid av paliperidon etter Xeplion-administrering over doseområdet på 25-150 mg var fra 25-49 dager.

Den absolutte biotilgjengeligheten av paliperidonpalmitat etter Xeplion-administrering er 100 %.

Etter administrering av paliperidonpalmitat interkonverterer (+)- og (-)-enantiomerene til paliperidon og oppnår et AUC (+)- til (-)-ratio på omtrent 1,6-1,8.

Plasmaproteinbindingen av racemisk paliperidon er 74 %.

### Biotransformasjon og eliminering

En uke etter administrering av en enkelt oral dose med 1 mg <sup>14</sup>C-paliperidon med umiddelbar frigivelse, ble 59 % av dosen utskilt uendret i urinen, noe som indikerer at paliperidon ikke er utbredt metabolisert i leveren. Ca. 80 % av den administrerte radioaktiviteten ble gjenfunnet i urin og 11 % i avføring. Fire metabolismeveier har blitt identifisert *in vivo*, og ingen av disse utgjorde mer enn 6,5 % av dosen: dealkylering, hydroksylering, dehydrogenering og benzisoksazolspaltning. Selv om *in vitro*-studier antydte en rolle for CYP2D6 og CYP3A4 i metabolismen til paliperidon, er det ikke noe tegn *in vivo* på at disse isozymene spiller en vesentlig rolle i metabolismen til paliperidon.

Farmakokinetiske analyser av populasjonen indikerte ingen detekterbar forskjell i tilsynelatende clearance av paliperidon etter administreringen av oral paliperidon mellom de som har en omfattende metabolisering av CYP-2D6-substrater (raske omsettere ("extensive metabolisers")) og de som metaboliserer i liten grad (langsomme omsettere ("poor metabolisers")). *In vitro*-studier med humane levermikrosomer viste at paliperidon ikke medfører nevneverdig hemming av metabolismen av legemidler som metaboliseres av cytokrom P450-isozymer, inkludert CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP3A5.

*In vitro*-studier har vist at paliperidon er et P-gp-substrat og en svak hemmer av P-gp ved høye konsentrasjoner. Ingen *in vivo*-data er tilgjengelige og den kliniske relevansen er ukjent.

### Langtidsvirkende injeksjoner med paliperidonpalmitat sammenliknet med orale depotformuleringer av paliperidon

Xeplion er designet for å frigi paliperidon over en måneds periode mens den orale paliperidon depotformuleringen administreres daglig. Initieringsregimet for Xeplion (150 mg/100 mg i deltoidmuskelen på dag 1/dag 8) ble designet for å oppnå en rask steady-state konsentrasjon av paliperidon ved behandlingsinitiering uten å bruke oral supplering.

Generelt var initieringsplasmanivåene til Xeplion innenfor eksponeringsområdet som ble observert med 6-12 mg oral paliperidon depotformulering. Bruken av Xeplion-initieringsregimet gjorde det mulig for pasienter å opprettholde samme eksponeringsintervall som med 6-12 mg orale paliperidon depotformuleringer selv på dagene med lavest konsentrasjon før ny dosering (dag 8 og dag 36). På grunn av forskjellen i gjennomsnittlige farmakokinetiske profiler mellom de to legemidlene, bør det utvises forsiktighet når det gjøres en direkte sammenligning av de farmakokinetiske egenskapene.

### Nedsatt leverfunksjon

Paliperidon metaboliseres ikke nevneverdig i leveren. Xeplion ble ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men det kreves ingen dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. I en studie med oral paliperidon hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh, klasse B) var plasmakonsentrasjoner av fritt paliperidon sammenliknbare med plasmakonsentrasjonen hos friske frivillige. Paliperidon har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### Nedsatt nyrefunksjon

Distribusjonen av en enkeltdose oral paliperidon depotformulering på 3 mg ble studert hos forsøkspersoner med ulike grader av nyrefunksjon. Elimineringen av paliperidon ble redusert med redusert estimert kreatininclearance. Total clearance av paliperidon ble redusert hos forsøkspersoner med nedsatt nyrefunksjon med gjennomsnittlig 32 % ved lett (CrCl = 50 til < 80 ml/min), 64 % ved

moderat (CrCl = 30 til < 50 ml/min) og 71 % ved alvorlig (CrCl = 10 til < 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon, tilsvarende en gjennomsnittlig økning i eksponeringen (AUC<sub>inf</sub>) på henholdsvis 1,5, 2,6, og 4,8 ganger, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Basert på et begrenset antall observasjoner med Xeplion hos forsøkspersoner med lett nedsatt nyrefunksjon og farmakokinetiske simuleringer, anbefales en redusert dose (se pkt. 4.2).

### Eldre

Populasjonsfarmakokinetisk analyse viste ingen holdepunkter for aldersrelaterte farmakokinetiske forskjeller.

### Kroppsmasseindeks (BMI)/kroppsvekt

Farmakokinetiske studier med paliperidonpalmitat har vist noe lavere (10-20 %) plasmakonsentrasjoner av paliperidon hos pasienter som er overvektige eller svært overvektige sammenlignet med normalvektige pasienter (se pkt. 4.2).

### Rase

Populasjonsfarmakokinetisk analyse av data fra studier med oral paliperidon viste ingen raseforskjeller i farmakokinetikken til paliperidon etter Xeplion-administrering.

### Kjønn

Det ble ikke observert noen klinisk signifikante forskjeller mellom menn og kvinner.

### Røykestatus

I følge *in vitro*-studier med humane leverenzymene, er ikke paliperidon et substrat for CYP1A2. Røyking skal derfor ikke ha noen virkning på farmakokinetikken til paliperidon. Effekt av røyking på farmakokinetikken til paliperidon ble ikke studert med Xeplion. En populasjonsfarmakokinetisk analyse basert på data med orale paliperidon depotformuleringer viste en litt lavere eksponering for paliperidon hos røykere, sammenlignet med ikke-røykere. Det er imidlertid usannsynlig at denne forskjellen har klinisk relevans.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Toksisitetsstudier med gjentatt dosering av av paliperidonpalmitat (formuleringen til bruk én gang i måneden) ved intramuskulær injeksjon og oral administrering av paliperidon hos rotter og hunder viser hovedsakelig farmakologiske effekter, som sedering og effekter på brystkjertler og genitalia forårsaket av prolaktin. Hos dyr som ble behandlet med paliperidonpalmitat ble det observert en inflammatorisk reaksjon ved det intramuskulære injeksjonsstedet. Enkelte tilfeller av abscessdannelse ble observert.

I reproduksjonsstudier med rotter og risperidon, som blir nesten fullstendig metabolisert til paliperidon hos rotter og mennesker, ble det observert bivirkninger på fødselsvekt og overlevelse av avkommet. Ingen embryotoksisitet eller misdannelser ble observert etter intramuskulær administrering av paliperidonpalmitat til drektige rotter opp til høyeste dose (160 mg/kg/dag) som tilsvarer 4,1 ganger eksponeringsnivået i mennesker ved maksimalt anbefalt dose på 150 mg. Ved administrering til drektige dyr har andre dopaminantagonister forårsaket negative effekter på læringsevne og motorisk utvikling hos avkommet.

Paliperidonpalmitat og paliperidon viser ikke genotoksisitet. I karsinogenitetsstudier av oral risperidon til rotter og mus ble det sett økninger av hypofyseadenomer (mus), endokrine pankreasadenomer (rotte) og brystkjerteladenomer (begge arter). Det karsinogene potensialet til intramuskulært injisert paliperidonpalmitat ble vurdert hos rotter. Det var en statistisk signifikant økning i brystkjerteladenokarsinomer hos hunnrotter ved 10, 30 og 60 mg/kg/måned. Hos hannrotter var det en statistisk signifikant økning i brystkjerteladenomer og karsinomer ved 30 og 60 mg/kg/måned, hvilket

tilsvarende 1,2 og 2,2 ganger eksponeringsnivået hos mennesker som får den maksimale anbefalte dosen på 150 mg. Disse tumorene kan være relatert til forlenget dopamin D2-antagonisme og hyperprolaktinemi. Relevansen av disse tumorfunnene hos gnagere med hensyn til risiko hos mennesker er ikke kjent.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Polysorbat 20  
Polyetylen glykol 4000  
Sitronsyremonohydrat  
Dinatriumhydrogenfosfat, vannfritt  
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat  
Natriumhydroksid (for pH-justering)  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Skal ikke oppbevares over 30 °C.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Ferdigfylt sprøyte (syklisk-olefin-kopolymer) med en stempelstopper, "backstop" og sprøytehet (brombutylgummi) med en 22G 1 ½-tommers sikkerhetskanyle (0,72 mm x 38,1 mm) og en 23G 1-tommers sikkerhetskanyle (0,64 mm x 25,4 mm).

Pakningsstørrelser:

Pakken inneholder 1 ferdigfylt sprøyte og 2 kanyler

Startpakning:

Hver pakke inneholder 1 pakke med Xeplion 150 mg og 1 pakke med Xeplion 100 mg

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/672/006

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. mars 2011

Dato for siste fornyelse: 16. desember 2015

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency). <http://www.ema.europa.eu/>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**



## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Janssen Pharmaceutica N.V.  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN

### PAPPESKE

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Xeplion 25 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon  
paliperidon

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder paliperidonpalmitat som tilsvarer 25 mg paliperidon.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Polysorbat 20, polyetylen glykol 4000, sitronsyremonohydrat, vannfritt dinatriumhydrogenfosfat, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

1 ferdigfylt sprøyte

2 kanyler

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intramuskulær bruk.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

#### 8. UTLØPSDATO

EXP

#### 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/672/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xep lion 25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Xeplion 25 mg injeksjonsvæske  
paliperidon  
i.m.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

25 mg

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN****PAPPESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xeplion 50 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon  
paliperidon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder paliperidonpalmitat som tilsvarer 50 mg paliperidon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: Polysorbat 20, polyetylen glykol 4000, sitronsyremonohydrat, vannfritt dinatriumhydrogenfosfat, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

1 ferdigfylt sprøyte

2 kanyler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intramuskulær bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/672/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xep lion 50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Xeplion 50 mg injeksjonsvæske  
paliperidon  
i.m.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

50 mg

**6. ANNET**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN

### PAPPESKE

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Xeplion 75 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon  
paliperidon

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder paliperidonpalmitat som tilsvarer 75 mg paliperidon.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Polysorbat 20, polyetylen glykol 4000, sitronsyremonohydrat, vannfritt dinatriumhydrogenfosfat, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

1 ferdigfylt sprøyte

2 kanyler

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intramuskulær bruk.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

#### 8. UTLØPSDATO

EXP

#### 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/672/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xep lion 75 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Xeplion 75 mg injeksjonsvæske  
paliperidon  
i.m.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

75 mg

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN****PAPPESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xeplion 100 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon  
paliperidon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder paliperidonpalmitat som tilsvarer 100 mg paliperidon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: Polysorbat 20, polyetylen glykol 4000, sitronsyremonohydrat, vannfritt dinatriumhydrogenfosfat, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

1 ferdigfylt sprøyte

2 kanyler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intramuskulær bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/672/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xep lion 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Xeplion 100 mg injeksjonsvæske  
paliperidon  
i.m.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

100 mg

**6. ANNET**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN

### PAPPESKE

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Xeplion 150 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon  
paliperidon

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder paliperidonpalmitat som tilsvarer 150 mg paliperidon.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Polysorbat 20, polyetylen glykol 4000, sitronsyremonohydrat, vannfritt dinatriumhydrogenfosfat, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

1 ferdigfylt sprøyte

2 kanyler

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intramuskulær bruk.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

#### 8. UTLØPSDATO

EXP

#### 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.



**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/672/005

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xep lion 150 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Xeplion 150 mg injeksjonsvæske  
paliperidon  
i.m.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

150 mg

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN  
STARTPAKNING  
UTVENDIG ETIKETT (MED BLÅ ESKE)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xeplion 150 mg  
Xeplion 100 mg  
depotinjektjonsvæske, suspensjon  
paliperidon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Xeplion 150 mg: Hver ferdigfylte sprøyte inneholder paliperidonpalmitat som tilsvarer 150 mg paliperidon.  
Xeplion 100 mg: Hver ferdigfylte sprøyte inneholder paliperidonpalmitat som tilsvarer 100 mg paliperidon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: Polysorbat 20, polyetylen glykol 4000, sitronsyremonohydrat, vannfritt dinatriumhydrogenfosfat, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Depotinjektjonsvæske, suspensjon  
Startpakning  
Hver pakke inneholder 2 ferdigfylte sprøyter  
1 ferdigfylt sprøyte med paliperidon 150 mg of 2 kanyler  
1 ferdigfylt sprøyte med paliperidon 100 mg of 2 kanyler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intramuskulær bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/672/006

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xepion 150 mg  
xepion 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN****PAPPEske (150 MG FERDIGFYLT SPRØYTE, DEL AV STARTPAKNING – UTEN BLÅ ESKE)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xeplion 150 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon  
paliperidon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder paliperidonpalmitat som tilsvarer 150 mg paliperidon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: Polysorbat 20, polyetylen glykol 4000, sitronsyremonohydrat, vannfritt dinatriumhydrogenfosfat, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

Dag 1

1 ferdigfylt sprøyte

2 kanyler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intramuskulær bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/672/006

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xep lion 150 mg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN****PAPPEske (100 MG FERDIGFYLT SPRØYTE, DEL AV STARTPAKNING – UTEN BLÅ ESKE)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xeplion 100 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon  
paliperidon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder paliperidonpalmitat som tilsvarer 100 mg paliperidon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: Polysorbat 20, polyetylen glykol 4000, sitronsyremonohydrat, vannfritt dinatriumhydrogenfosfat, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

Dag 8

1 ferdigfylt sprøyte

2 kanyler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intramuskulær bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/672/006

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xep lion 100 mg

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Xeplion 25 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon**  
**Xeplion 50 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon**  
**Xeplion 75 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon**  
**Xeplion 100 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon**  
**Xeplion 150 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon**

paliperidon

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Xeplion er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Xeplion
3. Hvordan du bruker Xeplion
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xeplion
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Xeplion er og hva det brukes mot**

Xeplion inneholder virkestoffet paliperidon som hører til gruppen antipsykotiske medisiner og brukes som vedlikeholdsbehandling av symptomene på schizofreni hos voksne pasienter stabilisert på paliperidon eller risperidon.

Hvis du tidligere har reagert positivt på behandling med paliperidon eller risperidon og har milde til moderate symptomer, kan legen din starte behandling med Xeplion uten tidligere stabilisering med paliperidon eller risperidon.

Schizofreni er en sykdom med "positive" og "negative" symptomer. Positive symptomer er forekomst av symptomer som normalt ikke er til stede. For eksempel kan en person med schizofreni høre stemmer eller se ting som ikke er der (kalles hallusinasjoner), tro på ting som ikke er virkelige (kalt vrangforestillinger) eller føle seg uvanlig mistenksom overfor andre. Negative symptomer er mangel på atferd eller følelser som normalt er til stede. En person med schizofreni kan for eksempel virke tilbaketrukket, følelsesmessig flat og kan ha problemer med å snakke på en klar og logisk måte. Personer med denne sykdommen kan også føle seg deprimeret, engstelig, full av skyld eller anspent.

Xeplion kan lette symptomene på sykdommen din og kan hindre symptomene fra å komme tilbake.

### **2. Hva du må vite før du bruker Xeplion**

#### **Bruk ikke Xeplion**

- dersom du er allergisk overfor paliperidon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor andre antipsykotiske legemidler, inkludert stoffet risperidon.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Xeplion.

Dette legemidlet har ikke blitt studert hos eldre pasienter med demens. Eldre pasienter med demens, som behandles med andre lignende typer legemidler, kan imidlertid ha økt risiko for slag eller dødsfall (se pkt. 4, mulige bivirkninger).

Alle legemidler har bivirkninger, og noen av bivirkningene til dette legemidlet kan forverre symptomene for andre medisinske tilstander. Det er derfor viktig å diskutere alle de nedenfornevnte tilstandene med legen din, som potensielt kan forverres i løpet av behandlingen med dette legemidlet.

- hvis du har Parkinsons sykdom
- hvis du noen gang har blitt diagnostisert med en tilstand der symptomene inkluderer feber (høy temperatur) og muskelstivhet (også kjent som nevroleptisk malignt syndrom)
- hvis du noen gang har opplevd unormale bevegelser av tungen eller ansiktet (tardiv dyskinesi)
- hvis du vet at du tidligere har hatt lavt nivå av hvite blodceller (som eventuelt kan ha vært forårsaket av andre legemidler)
- hvis du har diabetes eller er disponert for diabetes
- hvis du har hatt brystkreft eller en svulst i hypofysen i hjernen
- hvis du har hjertesykdom eller får behandling mot hjertesykdom som gjør at du har økt risiko for lavt blodtrykk
- hvis du får lavt blodtrykk når du reiser eller setter deg raskt opp
- hvis du har epilepsi
- hvis du har nyreproblemer
- hvis du har leverproblemer
- hvis du har forlenget og/eller smertefull ereksjon
- hvis du har problemer med kontroll av kroppens kjernetemperatur eller overoppheting
- hvis du har unormalt høyt nivå av hormonet prolaktin i blodet eller hvis du har en mulig prolaktinavhengig svulst
- hvis du eller noen andre i familien din tidligere har hatt blodpropp, siden antipsykotika har blitt forbundet med dannelse av blodpropper.

Hvis du har noen av disse tilstandene, vennligst snakk med legen din, siden han/hun kan ønske å justere dosen din eller følge deg opp med kontroller over en tid.

Da farlig lavt antall av en viss type hvite blodceller som er nødvendige for å bekjempe infeksjoner i blodet er sett i svært sjeldne tilfeller hos pasienter som tar dette legemidlet, kan legen sjekke antallet av hvite blodceller.

I sjeldne tilfeller forekommer allergiske reaksjoner etter injeksjon med Xeplion selv om du tidligere har tålt oralt paliperidon eller risperidon. Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du får utslett, hevelse i svelget, kløe eller problemer med å puste da dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon.

Dette legemidlet kan medføre vektøkning. Betydelig vektøkning kan ha en negativ effekt på helsen. Legen bør sjekke kroppsvekten din regelmessig.

Da diabetes mellitus eller forverring av diabetes mellitus er sett hos pasienter som tar dette legemidlet, bør legen undersøke deg for tegn på høyt blodsukker. Hos pasienter som allerede har diabetes mellitus skal blodsukkeret sjekkes regelmessig.

Siden dette legemidlet kan minske eventuell trang til å kaste opp, er det en mulighet for at det kan maskere andre medisinske tilstander eller kroppens normale reaksjon på inntak av giftige stoffer.

Under en øyeoperasjon for blakking av linsen (katarakt/grå stær), kan det hende at pupillen (den svarte sirkelen midt i øyet) ikke øker i størrelse etter behov. I tillegg kan irisen (den fargede delen av øyet) bli slapp under operasjon og dette kan føre til øyeskade. Dersom du planlegger å ha en øyeoperasjon, må du sørge for å informere øyelegen om at du tar dette legemidlet.

## **Barn og ungdom**

Dette legemidlet er ikke for personer under 18 år.

## **Andre legemidler og Xeplion**

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bruk av dette legemidlet sammen med karbamazepin (et legemiddel mot epilepsi og humørstabiliserende middel) kan kreve at dosen av dette legemidlet endres.

Siden dette legemidlet primært virker i hjernen, kan innvirkning av andre legemidler som virker i hjernen, forårsake forverring av bivirkninger, slik som f.eks. tretthet eller andre effekter på hjernen, som andre legemidler mot sinnslidelser, opioider, antihistaminer og sovemedisiner.

Siden dette legemidlet kan senke blodtrykket, bør det utvises forsiktighet når dette legemidlet brukes sammen med andre legemidler som senker blodtrykket.

Dette legemidlet kan redusere virkningen av legemidler mot Parkinsons sykdom og rastløse bein (f.eks. levodopa).

Dette legemidlet kan forårsake et avvik på elektrokardiogram (EKG) som betyr at det tar lang tid for en elektrisk impuls å bevege seg gjennom en spesiell del av hjertet (kjent som "QT-forlengelse"). Andre legemidler som har denne effekten, inkluderer noen legemidler som brukes til å behandle hjerterytmeforstyrrelser eller infeksjon, samt andre antipsykotika.

Hvis du er disponert for å utvikle kramper, kan dette legemidlet øke muligheten for at du får kramper. Andre legemidler som har denne virkningen er noen legemidler som brukes til å behandle depresjon eller infeksjon, samt andre legemidler mot sinnslidelser.

## **Inntak av Xeplion sammen med alkohol**

Alkohol bør unngås.

## **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du skal ikke bruke dette legemidlet i løpet av svangerskapet, med mindre dette har blitt diskutert med legen din. Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte barn av mødre som har brukt paliperidon i siste trimester (tre siste månedene av svangerskapet): skjelving, muskelstivhet og/eller svakhet, søvnighet, agitasjon, pusteproblemer og vanskeligheter med mating. Hvis babyen din utvikler noen av disse symptomene må du kanskje kontakte legen din.

Dette legemidlet kan overføres fra moren til babyen gjennom brystmelken og kan skade babyen. Derfor bør du ikke amme når du bruker dette legemidlet.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Svimmelhet, ekstrem tretthet og synsproblemer kan oppstå under behandlingen med dette legemidlet (se pkt. 4). Dette bør vurderes i situasjoner der fullstendig oppmerksomhet kreves, f.eks. ved kjøring av bil eller betjening av maskiner.

## **Viktige opplysninger om noen av innholdstoffene i Xeplion**

Normal dosering av dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. det er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Xeplion**

Dette legemidlet gis av lege eller annet helsepersonell. Legen forteller deg når du skal få neste injeksjon. Det er viktig at du ikke går glipp av den planlagte dosen. Hvis du ikke kan møte til legetimen, sørg for å ringe legen med en gang for å få en ny time så snart som mulig.

Du vil få den første injeksjonen (150 mg) og andre injeksjonen (100 mg) med dette legemidlet i overarmen med omtrent én ukes mellomrom. Deretter vil du få en injeksjon (varierende fra 25 mg til 150 mg) i overarmen eller baken én gang i måneden.

Dersom legen din bytter fra risperidon langtidsvirkende injeksjon til dette legemidlet, vil du få den første injeksjonen med dette legemidlet (varierende fra 25 mg til 150 mg) i overarmen eller baken den dagen din neste injeksjon var planlagt. Deretter vil du få en injeksjon (varierende fra 25 mg til 150 mg) i overarmen eller baken én gang i måneden.

Avhengig av symptomene dine kan legen din øke eller redusere mengden legemiddel du får med ett dosenivå ved din planlagte månedlige injeksjon.

#### Pasienter med nyreproblemer

Legen din kan justere dosen av dette legemidlet basert på nyrefunksjonen din.

Hvis du har milde nyreproblemer, kan legen din gi deg en lavere dose. Hvis du har moderate eller alvorlige nyreproblemer bør du ikke bruke dette legemidlet.

#### Eldre

Legen din kan redusere dosen av dette legemidlet hvis nyrefunksjonen din er redusert.

#### **Dersom du gis mer Xeplion enn det som er nødvendig**

Denne medisinen vil bli gitt til deg under medisinsk tilsyn, og det er derfor lite sannsynlig at du vil bli gitt for mye.

Pasienter som har blitt gitt for mye paliperidon kan oppleve følgende symptomer: sløvheter eller kraftig søvnighet, hurtig hjertefrekvens, lavt blodtrykk, unormalt elektrokardiogram (elektrisk overvåking av hjertet) eller langsomme eller unormale bevegelser av ansikt, kropp, armer eller bein.

#### **Dersom du avbryter behandling med Xeplion**

Hvis du ikke får injeksjonene dine lenger, vil legemidlet stoppe å virke. Du skal ikke avbryte behandlingen med dette legemidlet, med mindre du blir bedt om dette av legen din, da symptomene dine kan komme tilbake.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

#### **Informér lege omgående hvis du:**

- får blodpropper i venene, spesielt i beina (symptomer omfatter hevelse, smerte og rødhet i beina), som kan bevege seg gjennom blodårene til lungene hvor de kan forårsake brystsmerte og pustevansker. Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du opplever noen av disse symptomene
- har demens og får en brå endring i sinnstilstanden eller plutselig svakhet eller nummenhet i ansikt, armer eller ben, spesielt på den ene siden, eller uklart tale, selv for en kort periode. Dette kan være tegn på et slag
- får feber, muskelstivhet, svette eller redusert bevissthetsnivå (en lidelse kalt nevroleptisk malignt syndrom). Medisinsk behandling kan være nødvendig umiddelbart
- er mann og får en forlenget eller smertefull ereksjon. Dette kalles priapisme. Medisinsk behandling kan være nødvendig umiddelbart

- får ufrivillige, rytmiske bevegelser i tunge, munn eller ansikt. Det kan bli nødvendig å slutte med paliperidon
- får en alvorlig allergisk reaksjon som er karakterisert av feber, hevelse i munn, ansikt, leppe eller tunge, kortpustethet, kløe, hudutslett og noen ganger et fall i blodtrykk (som utgjør en "anafylaktisk reaksjon"). Selv om du har tolerert oral risperidon eller oral paliperidon tidligere, kan sjeldne allergiske reaksjoner oppstå etter at du har fått injeksjoner med paliperidon
- planlegger å ha en øyeoperasjon, må du sørge for å informere øyelegen om at du tar dette legemidlet. Under en øyeoperasjon for uklar linse (katarakt/grå stær) kan det hende at irisen (den fargede delen av øyet) blir slapp (kjent som "atonisk irissyndrom"), og dette kan føre til øyeskade
- vet at du har farlig lavt antall av en viss type hvite blodceller som er nødvendige for å bekjempe infeksjoner i blodet.

Følgende bivirkninger kan oppstå:

### **Svært vanlige bivirkninger: kan ramme flere enn 1 av 10 personer**

- vanskeligheter med å sovne eller sove

### **Vanlige bivirkninger: kan ramme inntil 1 av 10 personer**

- forkjølelssymptomer, urinveisinfeksjon, følelse av å ha influensa
- Xeplion kan øke nivået av et hormon som kalles "prolaktin" (som kan, men ikke nødvendigvis vil forårsake symptomer) og påvises ved en blodprøve. Dersom symptomer på høyt prolaktin forekommer, kan de inkludere (hos menn) brystopphovning, vanskeligheter med å få eller opprettholde ereksjon, eller andre seksuelle dysfunksjoner, (hos kvinner) ubehag i brystene, melkelekkasje fra brystene, uteblitt menstruasjon eller andre menstruasjonsproblemer
- høyt blodsukker, vektøkning, vekttap, nedsatt appetitt
- irritabilitet, depresjon, angst
- parkinsonisme: Denne tilstanden kan omfatte langsom eller hemmet bevegelse, følelse av stivhet eller stramhet i muskler (som gjør bevegelsene dine rykkete), og noen ganger også en følelse av at bevegelsene "fryser" og så startes igjen. Andre tegn på parkinsonisme er langsom subbende gange, skjelving i hvile, økt spytt dannelse og/eller sikling og tap av ansiktsuttrykk
- rastløshet, tretthet eller mindre årvåkenhet
- dystoni: Dette er en tilstand som omfatter langsomme eller langvarige, ufrivillige muskelsammentrekninger. Selv om det kan omfatte en hvilken som helst del av kroppen (og medføre unormal kroppsholdning), omfatter dystoni ofte muskler i ansiktet, inkludert unormale bevegelser av øyne, munn, tunge eller kjeve
- svimmelhet
- dyskinesi: Dette er en tilstand som omfatter ufrivillige muskelbevegelser og kan omfatte repeterende, spastiske eller vridende bevegelser eller rykninger.
- skjelving (risting)
- hodepine
- hurtig hjertefrekvens
- høyt blodtrykk
- hoste, tett nese
- smerte i mage/buk, oppkast, kvalme, forstoppelse, diaré, fordøyelsessvanser, tannverk
- økte levertransaminaser i blodet
- smerter i muskler eller skjelett, ryggmerter, leddsmerter
- opphør av menstruasjon
- melkelekkasje fra brystene
- feber, svakhet, tretthet
- reaksjon på injeksjonsstedet, inkludert kløe, smerter eller hevelse

### **Mindre vanlige bivirkninger: kan ramme inntil 1 av 100 personer**

- lungebetennelse, infeksjon i brystkassen (bronkitt), luftveisinfeksjon, bihulebetennelse, blæreinfeksjon, øreinfeksjon, soppinfeksjon i neglene, betente mandler (tonsillitt), hudinfeksjon

- redusert antall hvite blodceller, redusert antall av den typen av hvite blodceller som bidrar til å beskytte deg mot infeksjoner, redusert antall blodplater (blodceller som bidrar til å stoppe blødninger), blodmangel (anemi)
- allergisk reaksjon
- diabetes eller forverring av diabetes, økt insulinnivå (et hormon i blodet som kontrollerer blodsukkernivået) i blodet
- økt appetitt
- tap av appetitt som medfører underernæring og lav kroppsvekt
- høyt blodnivå av triglyserider (fettstoffer), økt kolesterolnivå i blodet
- søvnforstyrrelse, oppstemthet (mani), nedsatt sexlyst, nervøsitet, mareritt
- tardiv dyskinesi (rykninger eller rykkete bevegelser som du ikke kan kontrollere i ansikt, tunge eller andre deler av kroppen). Informer legen omgående dersom du får ufrivillige rytmiske bevegelser i tunge, munn og ansikt. Det kan være nødvendig å slutte med dette legemidlet
- besvimelse, rastløshet med trang til å bevege deler av kroppen, svimmelhet når du står oppreist, oppmerksomhetsforstyrrelse, problemer med tale, tap av eller unormal smak, nedsatt følelse i huden overfor smerter og berøring, følelse av prikking, stikking eller nummenhet i huden
- tåkesyn, øyeinfeksjon eller "rosa øyne", tørre øyne
- følelse av å snurre (vertigo), øresus, øresmerter
- brudd i impulsledningen mellom øvre og nedre del av hjertet, unormal elektrisk impulsledning i hjertet, forelengelse av QT-intervallet i hjertet, hurtige hjerteslag når du står oppreist, langsom hjertefrekvens, unormal EKG (elektrisk overvåking av hjertet), en flimrende eller bankende følelse i brystet (palpitasjoner)
- lavt blodtrykk, lavt blodtrykk når du står oppreist (som følge av dette kan noen personer som tar dette legemidlet føle seg svake, svimle eller kan besvime når de reiser seg eller setter seg brått opp)
- kortpustethet, tette luftveier, hvesing, sår hals, neseblødning
- ubehag i mage/buk, mage- eller tarminfeksjon, svelgevansker, munntørrehet
- luft i magen
- økt GGT (et leverenzym som kalles gammaglutamyltransferase) i blodet, økte leverenzymmer i blodet
- utslett (elveblest), kløe, utslett, hårtap, eksem, tørr hud, hudrødme, kviser
- økt CK (kreatinfosfokinase) i blodet, et enzym som av og til frisettes ved muskelnedbrytning
- muskelspasmer, leddstivhet, muskelsvakhet, nakkesmerter
- urininkontinens (manglende kontroll), hyppig vannlating, smerter ved vannlating
- impotens, ejakulasjonsforstyrrelse, uteblitt menstruasjon eller andre menstruasjonsproblemer (kvinner), utvikling av bryster hos menn, seksuell dysfunksjon, smerter i brystene
- hevelse i ansikt, munn, øyne eller lepper, hevelse i kropp, armer eller ben
- økt kroppstemperatur
- endret ganglag
- brystmerter, ubehag i brystet, uvelhet
- hard hud
- fall

#### **Sjeldne bivirkninger: kan ramme inntil 1 av 1 000 personer**

- øyeinfeksjon
- hudbetennelse forårsaket av midd, byll (abscess) under huden
- økt antall eosinofile (en type hvite blodceller) i blodet
- utilstrekkelig sekresjon av et hormon som kontrollerer urinvolument
- sukker i urinen
- livstruende følger av ukontrollert diabetes
- lavt blodsukker
- inntak av for mye vann
- forvirring
- manglende medfølelse
- manglende evne til å få orgasme



- nevroleptisk malignt syndrom (forvirring, redusert bevissthet eller bevisstløshet, høy feber og alvorlig muskelstivhet), blodåreproblemer i hjernen, inkludert plutselig tap av blodforsyning til hjernen (slag eller "drypp"), manglende respons på stimuli, tap av bevissthet, lavt bevissthetsnivå, kramper (anfall), balanseforstyrrelse
- koordinasjonsforstyrrelse
- grønn stær (økt trykk i øyeeplet)
- problemer med å bevege øynene, øyerulling, overfølsomhet i øynene for lys, økt tåreproduksjon, rødhet i øynene
- atrieflimmer (unormal hjerterytme), uregelmessig hjerterytme
- blodpropper i venene, spesielt i bena (symptomer omfatter hevelse, smerter og rødhet i bena). Søk lege umiddelbart dersom du merker slike symptomer
- rødming
- pustevansker under søvn (søvnapné)
- tette lunger
- sprakende lungelyder
- betennelse i bukspyttkjertelen, hoven tunge, avføringsinkontinens, svært hard avføring
- sprukne lepper
- legemiddelfremkalt utslett på huden, hudfortykkelse, flass
- nedbrytning av muskelfibre og smerter i muskler (rabdomyolyse)
- leddhevelse
- manglende evne til å late vannet
- ubehag i brystene, forstørrelse av brystkjertler, brystforstørrelse
- utflod fra skjeden
- svært lav kroppstemperatur, frysninger, tørste
- symptomer på legemiddelabstinens
- opphopning av puss forårsaket av infeksjon på injeksjonsstedet, dyp hudinfeksjon, cyste på injeksjonsstedet, blåmerker på injeksjonsstedet

#### **Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data**

- farlig lavt antall av en viss type hvite blodceller som er nødvendige for å bekjempe infeksjoner i blodet ditt
- alvorlig allergisk reaksjon med feber, hevelse i munn, ansikt, lepper eller tunge, kortpustethet, kløe, hudutslett og av og til blodtrykksfall
- farlig overdrevent vanninntak
- koma på grunn av ukontrollert diabetes
- hodeskjelving
- blodpropp i lungene som gir brystmerter og pustevansker. Søk lege umiddelbart dersom du merker slike symptomer
- redusert oksygenmengde i deler av kroppen (på grunn av redusert blodstrøm)
- rask, grunn pust, lungebetennelse på grunn av mageinnhold som pustes inn i lungene, stemmeforstyrrelse
- tarmløkkering, manglende tarmtømming som gir forstoppelse
- gulning av huden og øynene (gulsott)
- alvorlig allergisk reaksjon med hevelse som kan omfatte svelget og medføre pustevansker
- hudmisfarging, avskallende, kløende hodebunn eller hud
- unormal kroppsholdning
- nyfødte barn av mødre som har brukt Xeplion under graviditeten kan få bivirkninger av legemidlet og/eller abstinenssymptomer, som irritabilitet, langsomme eller langvarige muskelsammentrekninger, skjelving, søvnighet, pustevansker eller spisevansker
- priapisme (vedvarende penisereksjon som kan kreve kirurgisk behandling)
- fall i kroppstemperatur
- døde hudceller på injeksjonsstedet og sår på injeksjonsstedet

## **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Xeplion**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Xeplion**

Virkestoffet er paliperidon.

Hver Xeplion 25 mg ferdigfylte sprøyte inneholder 39 mg paliperidonpalmitat.

Hver Xeplion 50 mg ferdigfylte sprøyte inneholder 78 mg paliperidonpalmitat.

Hver Xeplion 75 mg ferdigfylte sprøyte inneholder 117 mg paliperidonpalmitat.

Hver Xeplion 100 mg ferdigfylte sprøyte inneholder 156 mg paliperidonpalmitat.

Hver Xeplion 150 mg ferdigfylte sprøyte inneholder 234 mg paliperidonpalmitat.

Andre innholdsstoffer er:

Polysorbat 20

Polyetylenglykol 4000

Sitronsyremonohydrat

Dinatriumhydrogenfosfat, vannfritt

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat

Natriumhydroksid (for pH-justering)

Vann til injeksjonsvæsker

### **Hvordan Xeplion ser ut og innholdet i pakningen**

Xeplion er en hvit til off-white injeksjonsvæske (depotsuspensjon) i en ferdigfylt sprøyte.

Hver pakke inneholder 1 ferdigfylt sprøyte og 2 kanyler.

Første behandlingspakning:

Hver pakke inneholder 1 pakke Xeplion 150 mg og 1 pakke Xeplion 100 mg.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

### **Tilvirker**

Janssen Pharmaceutica N.V.  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:  
Authorisation Holder.

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

**България**

”Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 9400

**Česká republika**

JANSSEN-CILAG s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**

JANSSEN-CILAG A/S  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

JANSSEN-CILAG GmbH  
Tel: +49 2137-955-955

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel.: + 372 617 7410

**Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

JANSSEN-CILAG, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

JANSSEN-CILAG  
Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1494 567 444

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

**Magyarország**

JANSSEN-CILAG Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

JANSSEN-CILAG B.V.  
Tel: +31 13 583 73 73

**Norge**

JANSSEN-CILAG AS  
Tlf: + 47 24 12 65 00

**Österreich**

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

**Polska**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 -237 6000

**Portugal**

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,  
LDA  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: + 386 1401 18 30

**Ísland**

JANSSEN-CILAG  
C/o Vistor hf  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: +39 02/2510.1

**Suomi/Finland**

JANSSEN-CILAG OY  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

JANSSEN-CILAG AB  
Tel: +46 8 626 50 00

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 6789 3561

**United Kingdom**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1494 567 444

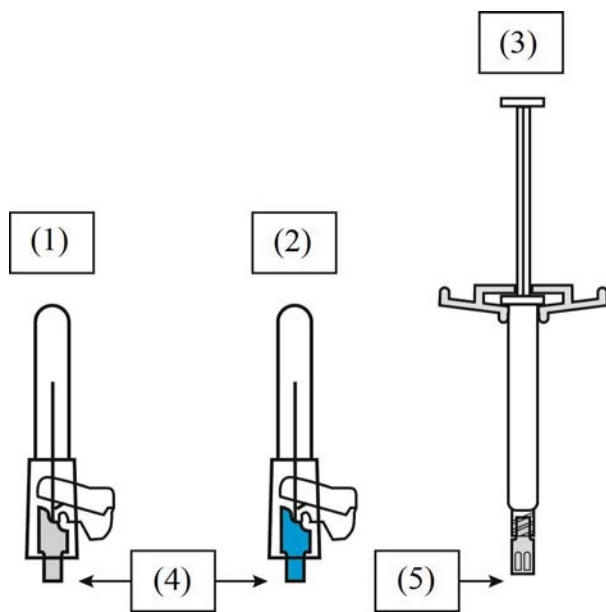
**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

**Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell og skal leses av helsepersonell i sammenheng med full forskrivningsinformasjon (preparatomtale).**

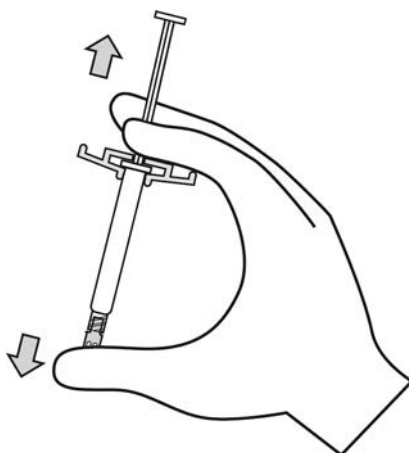
Injeksjonsvæsken er kun til engangsbruk. Den skal inspiseres visuelt for fremmede partikler før administreringen. Den skal ikke brukes hvis sprøyten ikke er visuelt fri for fremmede partikler.

Pakningen inneholder en ferdigfylt sprøyte og 2 sikkerhetskanyler (en 1 ½-tommers 22 gauge kanyler [38,1 mm x 0,72 mm] og en 1-tommers 23 gauge kanyler [25,4 mm x 0,64 mm]) for intramuskulær injeksjon. Xeplion er også tilgjengelig i en startpakning som inneholder en annen ferdigfylt sprøyte og 2 ekstra sikkerhetskanyler.



- (1) 22G x 1½" (Grå hub)
- (2) 23G x 1" (Blå hub)
- (3) Ferdigfylt sprøyte
- (4) Hub
- (5) Sprøytehette

1. Rist sprøyten kraftig i minst 10 sekunder for å sikre en homogen suspensjon.



2. Velg passende kanyle.

Første initieringsdose med Xeplion (150 mg) skal administreres på dag 1 i DELTOID-muskelen ved hjelp av kanyle til DELTOID injeksjon. Den andre initieringsdosen med Xeplion (100 mg) skal også administreres i DELTOID-muskelen én uke senere (dag 8) ved hjelp av kanyle til DELTOID injeksjon.

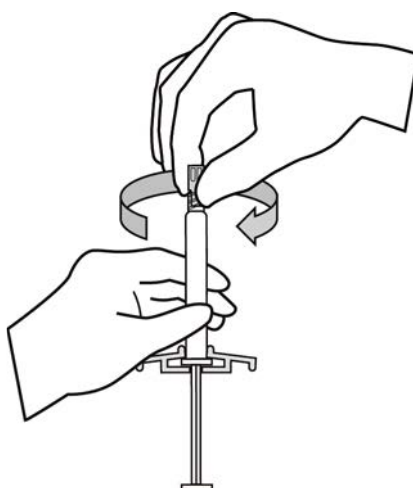
Hvis pasienten skal bytte fra langtidsvirkende risperidoninjeksjoner til Xeplion, kan første injeksjon med Xeplion (varierende fra 25 mg til 150 mg) administreres i DELTOID- eller GLUTEAL-muskelen ved bruk av egnet kanyle for injeksjonsstedet ved neste planlagte injeksjon.

Deretter kan månedlige vedlikeholdsinjeksjoner administreres i DELTOID- eller GLUTEAL-muskelen ved bruk av egnet kanyle for injeksjonsstedet.

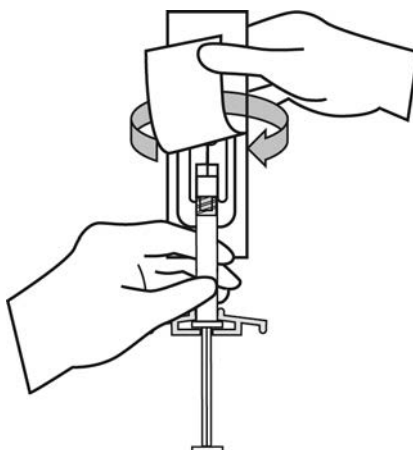
For DELTOID injeksjon, hvis pasienten veier < 90 kg, bruk 1-tommers, **23** gauge kanyle (25,4 mm x 0,64 mm) (kanyle med **blå**-farget hub). Hvis pasienten veier ≥ 90 kg, bruk 1 ½-tommers, **22** gauge kanyle (38,1 mm x 0,72 mm) (kanyle med **grå**-farget hub).

For GLUTEAL injeksjon, bruk 1 ½-tommers, **22** gauge kanyle (38,1 mm x 0,72 mm) (kanyle med **grå**-farget hub).

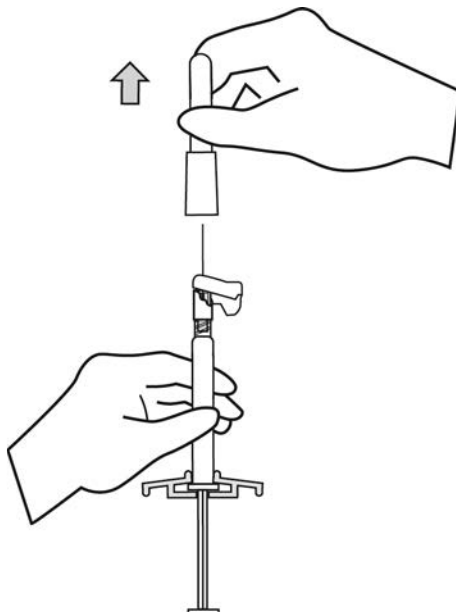
3. Hold sprøyten med spissen opp og fjern gummihetten med en vridende bevegelse.



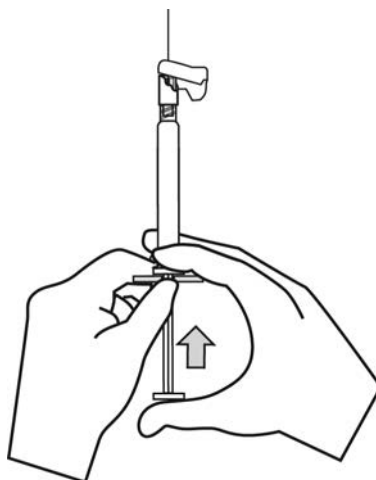
4. Trekk sikkerhetskanylens polstrede pose halvveis åpen. Grip kanylehylsen ved bruk av plastposen. Fest sikkerhetskanylen til luerkoblingen på sprøyten med en lett vribbevegelse med klokken.



5. Trekk kanylehylsen bort fra kanylen ved å trekke rett ut. Ikke vri hylsen, da kanylen kan løsne fra sprøyten.

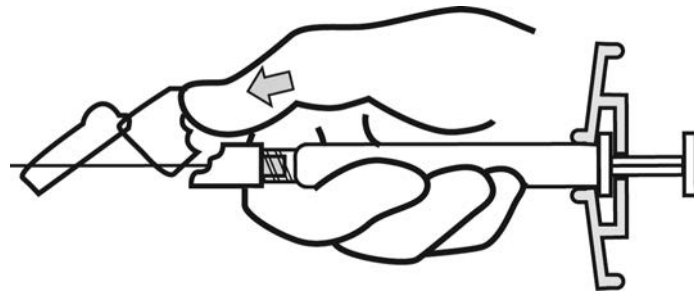


6. Hold sprøyten med den påfestede kanylen med kanylen opp for å slippe ut luft. Slipp ut luft fra sprøyten ved å trykke stempelstangen forsiktig oppover.

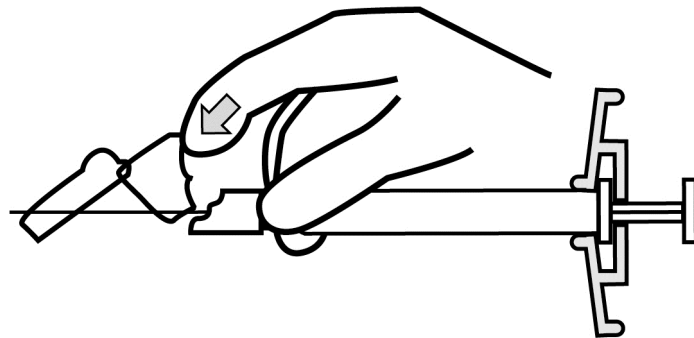


7. Injiser hele innholdet intramuskulært langsomt, dypt i den valgte deltoid- eller glutealmuskelen til pasienten. **Skal ikke administreres intravaskulært eller subkutant.**
8. Etter fullført injisering aktiveres kanylebeskyttelsessystemet med enten tommelen eller fingeren på en hånd (8a, 8b) eller en flat overflate (8c). Systemet er helt aktivert når det høres et "klikk". Kast sprøyten med kanylen på riktig måte.

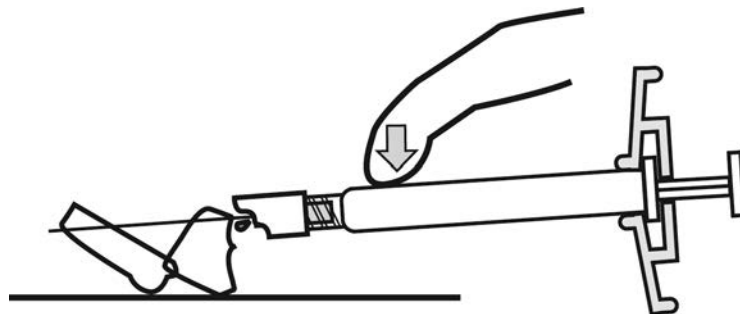
8a



8b



8c



Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.